

Aus dem Fachbereich Medizin
der Schering Aktiengesellschaft
(Direktor: Prof. Dr. G. Laudahn)

Vergleichende klinisch-pharmakologische
Untersuchungen von Lisurid und Dihydro-
ergotoxin an gesunden Probanden.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von Karl-Heinz Lüsse
aus Oberhausen (Rhld.)

Referent: Prof. Dr. G. Laudahn
Korreferent: Prof. Dr. B. Müller-Oerlinghausen

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert: 12. Januar 1984

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG	1
1. Prolaktin	1
1.1. Regulation	1
1.2. Lisurid als Untersuchungsmedikament	3
1.3. Sulpirid als Prolaktin-Stimulationstest	3
1.4. Dihydroergotoxin als Untersuchungsmedikament	4
2. Bisherige Erfahrung bei wiederholter Anwendung von Lisurid	4
3. Fragestellung	10
II. PROBANDEN UND METHODIK	
1. Anlage der Studien und Prüfpläne	12
2. Substanzen und Dosierungen	14
3. Untersuchungen der ersten Studie	17
3.1. Blutentnahmen	18
3.2. Kontrazeptionsmethoden	19
3.3. Allgemeine Daten der Probandinnen	21
3.4. Laborstatus	22
4. Allgemeines Testprinzip für Radioimmunoassays	23
4.1. Beschreibung des Radioimmunoassays für Prolaktin	23
4.2. Beschreibung des Radioimmunoassays für humanes Wachstumshormon (HGH = Doppelantikörpermethode)	25
4.3. Beschreibung des Radioimmunoassays für Cortisol (Doppelantikörpermethode)	30
4.4. Biometrie und Statistik	31

II

III. ERGEBNISSE der 1.Studie

1.	Verträglichkeit	32
1.1.	Auftreten von Nebenwirkungen in den einzelnen Behandlungsgruppen	32
1.1.1.	Nebenwirkungen während chronischen der Einnahmen	34
1.1.2.	Nebenwirkungen am Testtag	38
1.2.	Kreislaufwerte am Testtag	42
1.3.	Laborbefunde	53
2.	Ergebnisse der Hormonuntersuchungen	54
2.1.	Serum-Prolaktinkonzentration	54
2.1.1.	Vorwerte und Einfluß des Zyklus	54
2.1.2.	Zusammenfassung	56
2.2.	Plasma-Cortisol	68
2.2.1.	Vorwerte und Einfluß des Zyklus	68
2.2.2.	Zusammenfassung	71
2.3.	Serum-Wachstumshormon-Konzentration	79
2.3.1.	Vorwerte und Werte am Testtag	79
2.3.2.	Zusammenfassung	85

IV. ERGEBNISSE der 2.Studie 86

1.	Herz-Kreislauf-Untersuchungen und sonstige Wirkungen	86
2.	Kontrazeptionsmethoden	95
3.	Serumprolaktinkonzentration	96

V. DISKUSSION 101

VI. ZUSAMMENFASSUNG 105

VI. LITERATUR 106

I. EINLEITUNG

1. Prolaktin

Vor einem Jahrzehnt wurde mit Hilfe der neuen Methodik des Radioimmunoassays auch für den Menschen Prolaktin als eigenständiges Hormon nachgewiesen (Hwang et al., 1971), während zuvor angenommen worden war, daß die Förderung der Milchbildung beim Menschen durch das chemisch ähnliche menschliche Wachstumshormon wahrgenommen wird. Zum gleichen Zeitpunkt hatte die Arbeitsgruppe von MacLeod (MacLeod et al., 1970) bereits die Ansicht vertreten, daß die Prolaktinfreisetzung aus der Hypophyse zumindest bei der Ratte durch den Neurotransmitter Dopamin gehemmt wird. Zu dieser Zeit waren für die Behandlung der Dopaminmangelkrankheit Parkinsonismus bereits Medikamente vorhanden, welche die Dopaminwirkung ersetzen konnten (sogenannte Dopaminagonisten wie L-DOPA und Apomorphin) und zur gleichen Zeit war auch schon bekannt (Snyder et al., 1974), daß Neuroleptika die Dopaminwirkungen hemmen konnten (sogenannte Dopaminantagonisten). Damit ließ sich die dopaminerge Regulation der Prolaktinsekretion unter physiologischen und pathologischen Bedingungen sogleich auch am Menschen testen, und innerhalb weniger Jahre eröffneten sich durch die Entwicklung des dopaminergen Mutterkornderivates Bromocriptin zur Prolaktinsenkung ganz neue therapeutische Möglichkeiten bei der Behandlung von Zyklus- und Fertilitätsstörungen sowie bei Hypophysentumoren.

1.1 Regulation

Auch nach heutigen Erkenntnissen kommt dem Neurotransmitter Dopamin die zentrale Bedeutung für die Regulation des Prolaktins zu. Die Überträgersubstanz Dopamin, eine biochemische Vorstufe von Noradrenalin und Adrenalin, gelang dabei aus den Nervenzellendigungen in der Eminentia mediana des Hypothalamus in den sogenannten hypothalamisch-hypophysären Pfortaderkreislauf im Hypophysenstiel und von dort an die Dopamin-

rezeptoren der Prolaktinzellen im Hypophysenvorderlappen. Man konnte nachweisen, daß es zwei Dopaminrezeptoren gibt, D-1 und D-2, und zwar einerseits die an Adenylcyclase gebundenen und andererseits die hiervon unabhängigen. Die adenylcyclaseunabhängigen D-2 Rezeptoren scheinen für die Regulation der Prolaktinsekretion zuständig zu sein. Hier greift Dopamin hemmend in die Prolaktinfreisetzung ein (Kebabian and Calne, 1979).

Die Entdeckung der prolaktinsenkenden Wirkung des Mutterkornalkaloids Ergocornin bildete die Basis für die Entwicklung von Bromocriptin als ersten spezifischen Prolaktinsenker. Auch andere Ergotderivate wie Lisurid, LSD, Methergolin, Ergotamintartrat und Methysergid können den Prolaktinspiegel senken, wobei Bromocriptin und Lisurid dies schon in sehr niedrigen Dosierungen bewirken und andere für Mutterkornderivate spezifische Wirkungen wie Vasokonstriktion oder Uteruskontraktion nicht ausgelöst werden.

Unter den Pharmaka mit anderer chemischer Struktur, die die Prolaktinsekretion hemmen, haben das Antiparkinsonmittel L-DOPA als Vorstufe für den Neurotransmitter Dopamin sowie Apomorphin Eingang in die Therapie gefunden.

Weiterhin sind Dopaminantagonisten bekannt, die in direkte und indirekte unterteilt werden. Eine Erhöhung der Prolaktinsekretion bewirken zum Beispiel Neuroleptika, die als direkte Dopaminantagonisten die Dopaminwirkung auf die Prolaktinzellen im Hypophysenvorderlappen hemmen. Ein weiterer Vertreter dieser Gruppe ist Sulpirid. Sogenannte indirekte oder auch funktionelle Dopaminantagonisten sind Reserpin und α -Methyl-Dopa. Sie wirken prolaktinerhöhend über eine Dopaminverarmung in den dopaminproduzierenden Neuronen. Das Antiemetikum Metoclopramid blockt die Dopamin-Rezeptoren direkt und erhöht damit die Prolaktinsekretion.

Ebenfalls prolaktinerhöhend wirken Östrogene und TRH. Ihr Wirkungsmechanismus beruht wahrscheinlich auf direkter Stimulation der Prolaktinzellen in der Hypophyse.

1.2 Lisurid als Untersuchungsmedikament

In den bisherigen pharmakologischen und klinischen Studien haben sich Lisurid als dopaminerges Prolaktinsenker und Sulpirid als antidopaminerge Substanz mit prolaktinerhöhender Wirkung als besonders wirksam erwiesen. Beide Substanzen werden deshalb in der vorliegenden klinisch-pharmakologischen Arbeit verwendet.

Lisurid ist ein von Zikán und Semonský bereits 1960 hergestelltes halbsynthetisches Mutterkornderivat, das sich durch seine sehr hohe Affinität für dopaminerge und serotoninerge Rezeptoren, z.B. gegenüber Bromocriptin, auszeichnet (Battaglia und Titeler, 1981; Fuxe et al., 1978; Horowski und Wachtel, 1979; Kehr, 1977; Pieri et al., 1977). Klinisch ließ sich zeigen, daß Lisurid in den bisher bekannten Anwendungsbereichen jeweils um ca. einen Faktor 10 wirksamer ist als Bromocriptin, d.h. einer Einzeldosis von 2.5 mg Bromocriptin entspricht eine Einzeldosis von 0.2 mg Lisurid in der prolaktinsenkenden Wirkung (Horowski et al., 1979).

1.3 Sulpirid als Prolaktin-Stimulationstest

Sulpirid ist ein sogenanntes atypisches Neuroleptikum mit Benzamidstruktur, das sich durch eine geringe Intensität extrapyramidaler Nebenwirkungen bei einem hohen Grad vegetativ dämpfender Wirkung auszeichnet. Seine hohe Affinität zu den Dopaminrezeptoren der Hypophyse führt dazu, daß Sulpirid bereits in sehr niedriger Dosierung eine intensive prolaktinerhöhende Wirkung hat und deshalb als Hypophysenfunktionstest praktisch ohne alle Nebenwirkungen gut geeignet ist (Spano et al., 1979). Da Sulpirid als Dopaminantagonist auch eine stark antiemetische Wirkung aufweist, hat sich diese Substanz auch als Antidot im Falle von Lisurid-

Überdosierung bzw. gastrointestinalen Nebenwirkungen mit Übelkeit, Erbrechen und Hypotonie gut bewährt. Die Durchführung eines Sulpiridtests nach der Gabe von Lisurid erlaubt besser als die ausschließliche Verfolgung der Basalspiegel die Beurteilung der Wirkung von Lisurid auf die Prolaktinsekretion, während zugleich mögliche Nebenwirkungen von Lisurid antagonisiert werden.

1.4 Dihydroergotoxin als Untersuchungsmedikament

Dihydroergotoxin (Hydergin^R) hat sich in tierexperimentellen Untersuchungen überraschenderweise als hochwirksame prolaktinsenkende Substanz erwiesen (R.Horowski und C.Riedel, unpublizierte Ergebnisse). Die prolaktinsenkende Wirksamkeit an mit Reserpin vorbehandelten Ratten (Gräf et al., 1976) entspricht ungefähr der von Lisurid und läßt sich wie bei diesem durch Vorbehandlung mit dopaminantagonistischen Neuroleptika antagonisieren (s.Abb.1 und 2). Aus diesem Grunde wurde auch Dihydroergotoxin in die Untersuchungen einbezogen, um zu klären, ob die wiederholte Anwendung am Menschen nicht gleichfalls einen prolaktinsenkenden Effekt erkennen läßt. Voruntersuchungen im Rahmen dieser Doktorarbeit (K.H.Lüsse, unpublizierte Befunde) hatten bereits gezeigt, daß zumindest die basalen Serumprolaktinspiegel bei gesunden männlichen Probanden durch die einmalige Anwendung von Dihydroergotoxin von ihrem bereits relativ niederen Ausgangsniveau nicht signifikant gesenkt werden konnten.

2. Bisherige Erfahrungen bei wiederholter Anwendung von Lisurid

Klinische Beobachtungen bei der Behandlung mit Dopaminagonisten (z.B. Apomorphin als Emetikum, L-DOPA bei Parkinsonismus, Bromocriptin und Lisurid bei Hyperprolaktinämie) sprechen dafür, daß sich gegenüber typischen Wirkungen dieser Substanzen am Menschen wie Übelkeit, Erbrechen und Benommenheit, vielleicht auch gegenüber der - allerdings ohnehin seltenen - Auslösung orthostatischer Hypotonie bei wiederholter Behandlung eine Toleranz entwickelt, d.h. daß diese

Abb. 1

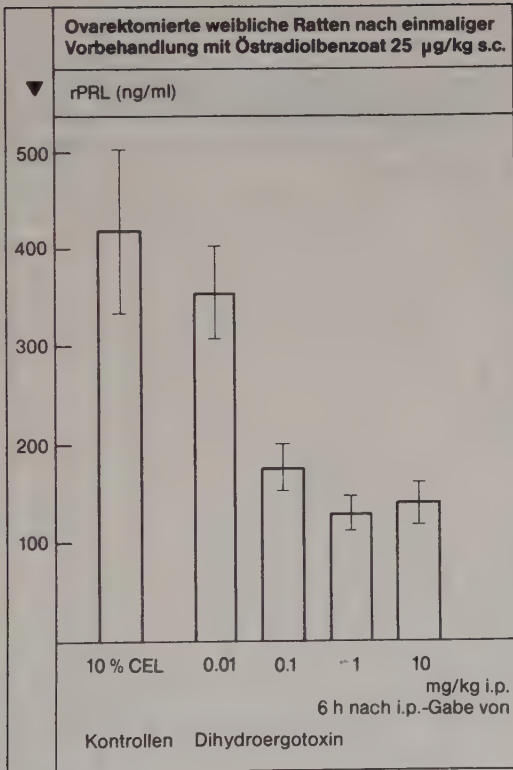
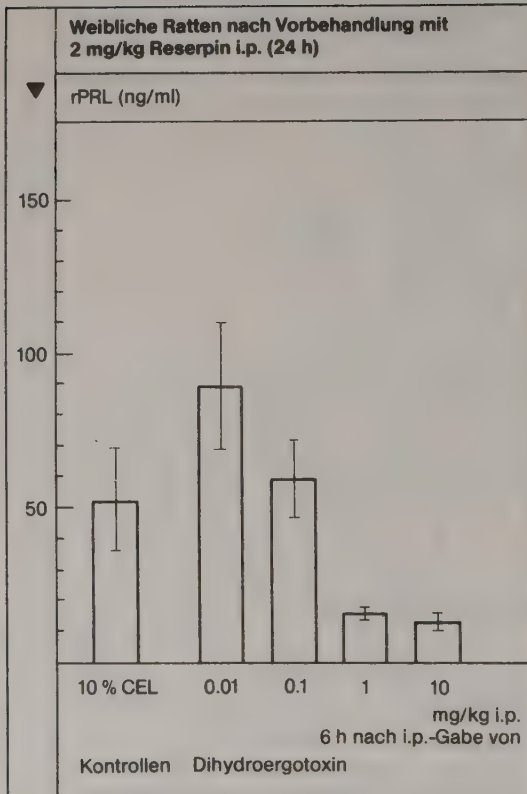
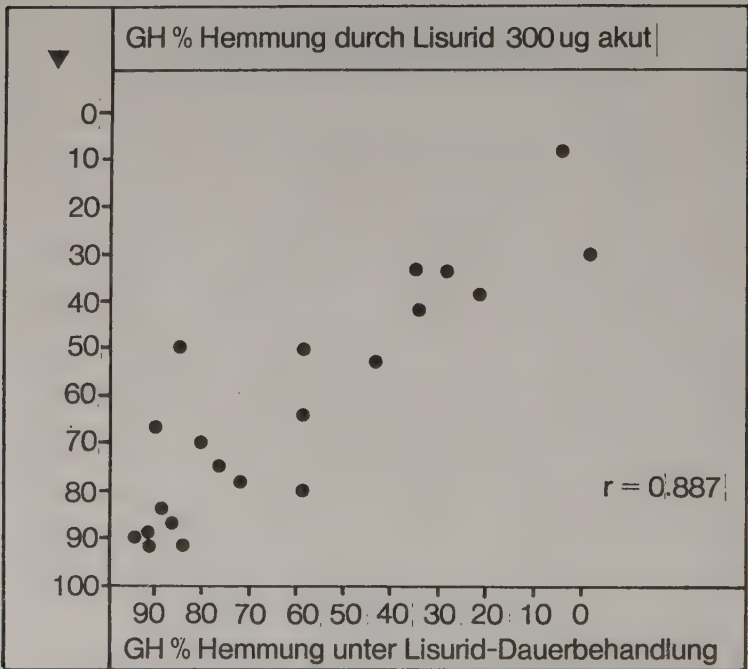


Abb. 2



Nebenwirkungen in Häufigkeit und Intensität deutlich abnehmen. Umgekehrt beruht es gleichfalls auf klinischer Erfahrung, daß sich z.B. die prolaktinsenkende Wirkung von Mutterkornderivaten wie Lisurid oder Bromocriptin bei mehrfacher Verabreichung stärker zeigt als bei nur einmaliger Anwendung. So besteht eine Korrelation zwischen der prolaktinsenkenden Wirkung einer einmaligen Gabe von Lisurid und der Wirksamkeit dieser Behandlung bei chronischer Anwendung, die - ebenso wie im Fall von Bromocriptin - deutlich stärker ist, und ebenso bleiben nach dem Absetzen von Lisurid oder Bromocriptin die Serumprolaktinspiegel von Prolaktinopatienten noch über Tage oder Wochen deutlich unter den Ausgangswerten vor Behandlungsbeginn (Verde et al., 1979). Im Gegensatz hierzu hält die Wirkung einer Einzeldosis dieser Medikamente auf den Serumprolaktinspiegel durchschnittlich nur 8-12 Stunden an (Bohnet et al., 1979; Delitala et al., 1979; de Cecco et al., 1978) und die Halbwertszeit beider Substanzen im Blut ist noch deutlich kürzer (Hümpel et al., 1981; Schran et al., 1980). Gegen eine allgemeine Kumulation von Lisurid im Organismus spricht auch, daß sich zwar zwischen der prolaktinsenkenden Wirkung einer Einzeldosis von 0.3 mg Lisurid und der Wirksamkeit bei chronischer Gabe keinerlei Korrelation erkennen ließ - bei akuter Gabe nur gering reagierende Patienten zeigten nach Langzeitbehandlung eine ebenso starke Prolaktinsenkung wie Patienten, die auch schon akut so reagiert hatten -, daß sich aber für einen anderen Parameter, nämlich die wachstumshormonsenkende Wirkung von Lisurid bei Akromegalie, eine ausgezeichnete Korrelation zwischen der Wirksamkeit einer akuten Testdosis und der wachstumshormonsenkenden Wirkung einer längeren Behandlung ergab (Cozzi et al., 1981; s. Abb. 3). Aus diesem Grund ist auch eine allgemeine Kumulation dieser Substanzen im Organismus sehr unwahrscheinlich. Präliminäre Untersuchungen der Plasmalisoridspiegel bei freiwilligen Probandinnen und Frauen, die Lisurid zum Abstillen verwendet haben, ergaben demgemäß auch keinerlei Anhaltspunkte für einen Anstieg der Lisuridkonzentration im Plasma nach wiederholter Gabe (Breitkopf, 1981). Ebenso spricht die gleichzeitige Toleranzentwicklung gegenüber Nebenwirkungen gegen eine

Abb. 3



Kumulation dieser Substanzen, ohne daß allerdings eine lokale Anreicherung in einem tiefen Kompartiment bei wiederholter Anwendung ausgeschlossen werden kann (z.B. in der Hypophyse, wie von Dorow et al., 1981, vorgeschlagen). In einer ersten kontrollierten Studie an Probandinnen hatte Breitkopf (1981) für die Standarddosis von 0.2 mg Lisurid zeigen können, daß hier eine 14-tägige Vorbehandlung mit dieser Dosis, dreimal täglich eingenommen, die prolaktin-senkende Wirksamkeit signifikant steigert. Ein Ziel der vorliegenden Studie war es zu klären, ob sich der gleiche wirkungssteigernde Effekt auch mit einer Vorbehandlung mit einer niederen Lisuriddosierung erreichen läßt, wobei sowohl eine im akuten Test gerade noch wirksame Schwellendosis von 0.1 mg als auch eine akut für die Prolaktinsenkung sicher unwirksame Dosierung von 0.025 mg Lisurid verwendet werden sollte. Diese beiden sowie noch eine mittlere Dosis von 3×0.05 mg wurden ausgewählt, um zu prüfen, inwieweit die beschriebene Wirkungssteigerung dosisabhängig ist. Daneben war von besonderem Interesse die Frage, ob auch akut eindeutig unwirksame Dosierungen wie 0.025 mg zu einer Wirkungssteigerung führen.

In tierexperimentellen Studien hatte sich dies für Lisurid für den Parameter 'Mounting'-Verhalten nachweisen lassen: Während bei einmaliger Anwendung eine Dosis von 0.1 mg/kg Lisurid s.c. in dieser Beziehung unwirksam war, ließ sich nach chronischer Gabe bei der Ratte selbst für die Dosis von 0.025 mg/kg s.c. noch eine eindrucksvolle Wirkung demonstrieren (C.Laudahn, 1979). Das gleiche ließ sich für die Stimulation der Spontanmotorik der mit Lisurid behandelten Ratte nachweisen (Wachtel und Schlangen, 1980). Diese Befunde zeigen zumindest für die Ratte, daß die Entstehung dieser Supersensitivität nach wiederholter Anwendung von Lisurid sehr wahrscheinlich nicht auf eine Konditionierung aufgrund eines Lerneffekts beruht und daß für dieses Phänomen auch eine Stimulation postsynaptischer Rezeptoren mit daraus resultierender Verhaltenswirkung nicht erforderlich zu sein scheint. Noch komplexer wird

die Situation durch die Beobachtung, daß bei denselben Tieren die wiederholte Gabe von Lisurid in den Verhaltensparametern 'Mounting' und Spontanmotorik zwar zur Ausbildung einer Wirkungsverstärkung, d.h. Supersensitivität, führte, daß aber ein anderer Parameter der Lisuridwirkung bei der Ratte, nämlich der Abfall der Körpertemperatur in einer Umgebung von 4°C, sich nach wiederholter Gabe deutlich abschwächte, d.h. einer Toleranzentwicklung unterlag (Horowski und Wachtel, 1978). Damit ist eine Kumulation am Tier zwar nicht ausgeschlossen, jedoch sind weitere Mechanismen zur Auslösung einer Supersensitivität (z.B. eine Wirkungsabschwächung in präsynaptischen Rezeptoren) wahrscheinlicher. Da sich aber die Wirkungsänderung im Zeitverlauf offensichtlich für jeden Parameter anders entwickelt, sollte mit der vorliegenden Arbeit für den Menschen geklärt werden, ob sich nach wiederholter Gabe für Hormonparameter (Prolaktin, Wachstumshormon, Cortisol) sowie subjektive Nebenwirkungen nachweisbare Veränderungen zeigen. Dabei wurde die Studie so angelegt, daß sich eine Antwort auf folgende Fragen finden sollte:

3. Fragestellung

- a) Verstärkt die Vorbehandlung mit einer Schwellendosis von 0.1 mg Lisurid über 14 Tage die prolaktin-senkende Wirkung einer Standarddosis von 0.1 mg Lisurid im Sulpiridtest?
- b) Läßt sich eine Wirkungsverstärkung im gleichen Test für die bei einmaliger Gabe sicher wirkungslose Dosis von 0.025 mg, 3 x täglich über 14 Tage, erreichen?
- c) Lassen sich bei akuter und 14-tägiger Gabe dieser beiden Dosierungen Wirkungen oder Wirkungsänderungen in anderen hormonalen Parametern (Wachstumshormon, Cortisol), im Blutdruck oder in der Häufigkeit und Schwere subjektiver Nebenwirkungen nachweisen?

Im Hinblick auf die hohe prolaktinsenkende Wirkung nicht nur von Lisurid, sondern auch von Dihydroergotoxin im Tierexperiment wurde in einer zweiten Studie eine etwas modifizierte Fragestellung untersucht, nämlich ob sich durch 14-tägige Einnahme einer klinisch üblichen Einzeldosis von 2.0 mg Dihydroergotoxin 3 x täglich bzw. von 0.05 mg Lisurid ebenfalls 3 x täglich eine prolaktinsenkende Wirkung der gleichen, akut jeweils am Menschen unwirksamen Dosierung, aufbauen läßt, d.h. die weiteren Fragen der Studie lauteten:

- d) Wie wirkt Dihydroergotoxin nach 14-tägiger Gabe im Vergleich zu Lisurid auf die Prolaktinspiegel im Sulpirid-Test und lassen sich hier vergleichbare Dosierungen ermitteln?
- e) Lassen sich unter den kontrollierten Bedingungen dieser Studie sonstige Wirkungen feststellen?

II PROBANDEN UND METHODIK

Prüfung der Wirkungen einer 14tägigen Behandlung mit Lisurid (3 x 0.1 oder 3 x 0.05 oder 3 x 0.025 mg/die) oder Hydergin^R (3 x 2.0 mg) auf Hypophysenhormone (hPRL, hGH), Cortisol und sowie Nebenwirkungen (Vergleich verschiedener Dosierungen und Unterschied zwischen einmaliger und wiederholter Behandlung) bei gesunden Frauen.

1. Anlage der Studien und Prüfpläne

Die erste Prüfung wurde an 24 gesunden jungen Frauen im Alter zwischen 20 und 40 Jahren durchgeführt, die vor der Prüfung schriftlich und mündlich über die Untersuchungen und Medikamente informiert worden waren und ihre schriftliche Einverständniserklärung gegeben hatten.

Diese Probandinnen wurden unter Doppelblindbedingungen nach einer Randomisierungsliste zufällig einer der folgenden 4 Behandlungsgruppen zugeordnet:

Gruppe A (Kontrollgruppe)

14-tägige Behandlung mit Placebo p.o.
am 15. Tag Placebo p.o.

Gruppe B (Lisurid akut)

14-tägige Behandlung mit Placebo p.o.,
am 15. Tag 0.1 mg Lisurid p.o.

Gruppe C (Lisurid chronisch, niedere Dosis)

14-tägige Behandlung mit 0.025 mg Lisurid
(3 x täglich) p.o.
am 15. Tag 0.1 mg Lisurid p.o.

Gruppe D (Lisurid chronisch, höhere Dosis)

14-tägige Behandlung mit 0.1 mg Lisurid
(3 x täglich) p.o.
am 15. Tag 0.1 mg Lisurid p.o.

Prüfer und Probandinnen wußten bis zum Abschluß der Untersuchungen nicht, welcher Gruppe sie zugeordnet waren.

Diese Anlage der Studie als kontrollierter Doppelblind-vergleich von 4 unabhängigen Gruppen erlaubt die Durchführung folgender Vergleiche:

- a) Vergleich der akuten Wirkung von Lisurid (0.1 mg p.o.) mit der Wirkung von Placebo (Gruppe A mit Gruppe B).
- b) Untersuchung des Einflusses einer 14-tägigen Vorbehandlung mit einer niederen oder höheren Lisurid-Dosis auf die akute Wirkung von 0.1 mg Lisurid (Vergleich der Gruppen C bzw. D mit B).

Da eine prolaktinsenkende Wirkung von Lisurid besser mit Hilfe eines Prolaktinstimulationstests erkennbar ist als durch Untersuchung der basalen Serumspiegel, wurde allen Probandinnen am 15. Tag der Untersuchung 2 Stunden nach Einnahme von Placebo oder 0.1 mg Lisurid eine Dosis von 25 mg Sulpirid i.m. injiziert.

In einer zweiten Studie wurde an 18 gesunden jungen Frauen unter den gleichen Bedingungen die Wirkung einer 14-tägigen Behandlung mit 3 x 0.05 mg Lisurid oder 3 x 2.0 mg Dihydroergotoxin (Hydergin^R forte) mit der von Placebo verglichen:

- Gruppe A (Kontrollgruppe)
14-tägige Behandlung mit Placebo p.o.
am 15. Tag Placebo p.o.
- Gruppe B (Lisurid chronisch, mittlere Dosis)
14-tägige Behandlung mit 0.05 mg Lisurid
(3 x täglich) p.o.
am 15. Tag ebenfalls 0.05 mg Lisurid p.o.
- Gruppe C (Dihydroergotoxin, chronisch)
14-tägige Behandlung mit 2.0 mg Dihydro-
ergotoxin
(3 x täglich) p.o. am 15. Tag ebenfalls
2.0 mg Dihydroergotoxin p.o.

In dieser Studie sollte die prolaktinsenkende Wirkung einer mittleren Dosis von Lisurid sowie von Dihydroergotoxin mit der Wirkung von Placebo verglichen werden. Auch hier wurde am 15. Tag 2 h nach Medikamenteneinnahme ein Stimulationstest durchgeführt. Es wurden nur die Prolaktinspiegel bestimmt, da Wachstumshormon und Cortisol bereits bei höherer und niedriger Dosierung (im ersten Versuch) mituntersucht worden waren.

Auch diese Studie wurde randomisiert und unter Doppelblindbedingungen durchgeführt.

2. Substanzen und Dosierungen

Lisurid wurde in der ersten Studie in Form kleiner Tabletten à 0.025 mg ($\cong$ Cuvalit^R) oder à 0.1 mg ($\cong$ SH T 350 B, $\cong$ 1/2 Tablette Dopergin^R) verwendet. Beide Tabletten unterscheiden sich weder in Größe, Farbe oder Form. Hierzu wurden identische Placebo-Tabletten verwendet. Das von allen Probandinnen einzuhaltende Dosierungsschema war wie folgt:

Tabelle 1

Dosierungsschema und Blutentnahmen:

Versuchstag

1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14.

| | | | | | | | | | | | | | | |
|----|----|-----|-----|-----|---|---|----|----|---|---|---|---|---|---------|
| *) | *) | 1/2 | 1/2 | 1/2 | 1 | 1 | 1* | 1* | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | morgens |
| | | 1/2 | 1/2 | 1/2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | mittags |
| | | 1/2 | 1/2 | 1/2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | abends |

*) Blutentnahmen im Zeitraum von 8.00-10.00 Uhr
bzw. am 15. Tag von 8.00-16.30 Uhr

Die Probandinnen wurden dabei wie folgt instruiert:

Die Einnahme erfolgt stets mit den Mahlzeiten, die erste Einnahme am Abend. Treten nach Einnahme Unverträglichkeitserscheinungen auf (Übelkeit, Erbrechen, Benommenheit, Schlafstörungen), so wird die Behandlung erst fortgeführt, wenn alle Symptome abgeklungen sind. Wenn erforderlich, kann die Dosis dann auch wieder halbiert werden. Falls subjektive Nebenwirkungen nicht toleriert werden, wird die Behandlung abgebrochen.

Sulpirid wurde in Form einer 1/4 Ampulle Dögmatil^R (Schürholz, München) tief i.m. injiziert.

In der zweiten Studie wurde Lisurid einschleichend gegeben (1. Tag eine Dosis Verum am Abend, 2. Tag morgens und abends Verum, 3. Tag und weitere Tage morgens, mittags und abends Verum. Dihydroergotoxin wurde ohne Einschleichen sofort 3 x täglich gegeben.

Tabelle 2

| Dosierungsschema und Blutabnahmen | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------------------------|----|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----------|
| Versuchstag | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 |
| Blutentnahme | + | + | + | | | | | | + | + | | | | | ++ |
| Dosierung | | | | | | | | | | | | | | | |
| morgens
(ca. 7 ⁰⁰) | G1 | P | P | P | P | | | | | | | | | | P |
| | G2 | P | P | L | L | | | | | | | | | | L |
| | G3 | H | H | H | H | | | | | | | | | | H |
| mittags
(ca. 13 ⁰⁰) | G1 | P | P | P | P | | | | | | | | | | Sulpirid |
| | G2 | P | L | L | L | | | | | | | | | | |
| | G3 | H | H | H | H | | | | | | | | | | |
| abends
(ca. 21 ⁰⁰) | G1 | P | P | P | P | | | | | | | | | | |
| | G2 | L | L | L | L | | | | | | | | | | |
| | G3 | H | H | H | H | | | | | | | | | | |

G 1-3: Gruppe 1 bis 3

P : Placebo

L : Lisurid

H : Hydergin

++ : Tabletteneinnahme: P/L/H -120'

: Blutentnahmen:

-30', 0'(Sulpirid i.m.) 15', 30', 45', 60', 90',

120', 150', 180', 240', 360'

-60' bis 360' liegen die Probanden ruhig und streßfrei.

Blutdruck- und Pulsmessung erfolgt stündlich.

Die Blutabnahme am ersten Versuchstag erfolgt nüchtern vor Medikamenteneinnahme.

Am 15. Versuchstag wird zwei Stunden nach Gabe des entsprechenden Medikamentes (P/L/H) als Prolaktin-Funktionstest 25 mg Sulpirid (Dogmatil(R)) i.m. injiziert.

Blut zur Prolaktinbestimmung wurde vor der ersten Einnahme sowie am 2., 3., 8. und 9. Tag der Behandlung abgenommen. Am Untersuchungstag erfolgten Behandlung und Blutabnahmen nach dem folgenden Schema:

| | | | | | | | | | | | | |
|-------------|------|----|-----|-----|-----|-----|-----|------|------|------|------|------|
| Zeit | -30' | 0' | 15' | 30' | 45' | 60' | 90' | 120' | 150' | 180' | 240' | 360' |
| Abnahme-Nr. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |

In der zweiten Studie wurde das gleiche Dosierungsschema mit denselben Einnahmestrukturionen verwendet. Da sich die Dihydroergotoxin-Tabletten jedoch von den Lisurid-Tabletten in der Größe unterscheiden, wurden beiden Präparate in identische Hartgelatine-Kapseln (mit je 1 Tablette) gegeben. Dihydroergotoxin lag dabei als Mesilat-salz der drei Einzelsubstanzen Dihydroergocornin, Dihydroergocristidin und Dihydroergocryptin vor, wobei von jeder Substanz 0.66 mg eine Gesamtdosis von 2 mg Dihydroergotoxin in Form des Präparates Hydergin^R forte (Hersteller Sandoz AG, Basel) ergaben.

3. Untersuchungen

Vor Beginn der Studien wurde der Gesundheitszustand der Probandinnen anamnestisch und durch internistische Untersuchung mit Durchführung eines Laborstandardprogramms untersucht. Zum Ausschluß einer möglichen Schwangerschaft wurden nur Probandinnen in die Studie einbezogen, die orale Kontrazeptiva einnahmen; unmittelbar vor Prüfungsbeginn wurde darüberhinaus ein Schwangerschaftstest (Gonavislide^R) durchgeführt.

Ausschlußkriterien waren schwere Leber- und Nierenfunktionsstörungen und periphere Durchblutungsstörungen.

Während der 14-tägigen Vorbehandlungsphase führten die Probandinnen Protokolle über die Einnahme der Tabletten sowie mögliche Nebenwirkungen.

3.1 Blutentnahmen

In der ersten Studie wurde vor Behandlungsbeginn sowie am 2., 8. und 9. Versuchstag vormittags nach der Einnahme der ersten Tablette Blut zur Hormonbestimmung abgenommen. Am 15. Untersuchungstag erfolgten die Untersuchungen nach folgendem Schema:

Tabelle 3

Untersuchungsplan (Blutabnahme) am 15. Versuchstag:

| | -30' | 0' | 30' | 60' | 120' | 150' | 180' | 240' | 360' | 480' |
|----------|------|----|-----|-----|------|------|------|------|------|------|
| PRL | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Cortisol | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| hGH | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |

0' = Einnahme von 0.1 mg Lisurid (oder Placebo) mit Standardfrühstück,

120' = Injektion von 25 mg Sulpirid i.m. und zwischen

120-180' = Standardmittagessen.

0' -120' = Probanden liegen, RR und Puls stündlich

Abfragen von Nebenwirkungen:

stündlich (Übelkeit, Benommenheit, Schwindel, Kopfschmerzen, sonstige)

3.2 Kontrazeptionsmethoden

Von den Probandinnen wurden folgende Angaben zu den verwendeten Kontrazeptionsmethoden gemacht:

Tabelle 4

| Gruppe | Nr. | Tag | Handelsname | Östrogentyp | mg | Progestagentyp | mg |
|--------------------------------------|-----|-----|-----------------|------------------|------|-------------------------------|------|
| A =
Placebo/
Placebo | 1 | 20. | - | - | - | - | - |
| | 10 | 13. | Ortho-Novum | Mestranol | 0.1 | Norethisterion | 2.0 |
| | 12 | 16. | Eugynon | Äthinylöstradiol | 0.05 | D-Norgestrel | 0.5 |
| | 15 | 24. | Ovaron | Mestranol | 0.08 | Lynesterol | 2.5 |
| | 17 | 10. | Neogynon | Äthinylöstradiol | 0.05 | D-Norgestrel | 0.25 |
| | 22 | 25. | - | - | - | - | - |
| B =
Placebo/
Lisurid
0.1 mg | 6 | 2. | Ovovesta | Mestranol | 0.1 | Lynestrenol | 1.0 |
| | 7 | 17. | Microgynon 21 | Äthinylöstradiol | 0.03 | D-Norgestrel | 0.15 |
| | 9 | 7. | Neogynon | Äthinylöstradiol | 0.05 | D-Norgestrel | 0.25 |
| | 20 | 4. | Ortho-Novum | Mestranol | 0.1 | Norethisteron | 2.0 |
| | 21 | 18. | Diane | Äthinylöstradiol | 0.05 | Cyproteronacetat | 2.0 |
| | 24. | 26. | Lyndiol | Äthinylöstradiol | 0.05 | Lynestrenol | 2.5 |
| C =
Lisurid
0.025/
0.1 mg | 3 | 13. | Microgynon 21 | Äthinylöstradiol | 0.03 | D-Norgestrel | 0.15 |
| | 4 | 26. | Stediril | Äthinylöstradiol | 0.05 | D-Norgestrel | 0.5 |
| | 8 | 2. | Microgynon 21 | Äthinylöstradiol | 0.03 | D-Norgestrel | 0.15 |
| | 13 | | 3-Monatsspritze | | | Medroxyprogesteron-
acetat | 4.0 |
| D =
Lisurid
0.1/0.1 mg | 16 | 3. | Diane | Äthinylöstradiol | 0.05 | Cyproteronacetat | 2.0 |
| | 23. | 7. | Anovlar 21 | Äthinylöstradiol | 0.05 | Norethisteronacetat | 4.0 |
| | 2 | 12. | Stediril d 30 | Äthinylöstradiol | 0.05 | D-Norgestrel | 0.25 |
| | 5 | 1. | - | - | - | - | - |
| | 11 | - | Orgametril | - | - | Lynestrenol | 5.0 |
| | 14 | 6. | Neogynon | Äthinylöstradiol | 0.05 | D-Norgestrel | 0.25 |
| | 18. | 16. | Microgynon | Äthinylöstradiol | 0.03 | D-Norgestrel | 0.15 |
| | 19. | 11. | Microgynon | Äthinylöstradiol | 0.03 | D-Norgestrel | 0.15 |

3.3 Allgemeine Daten der Probanden

Das Gewicht und die Größe der Probandinnen ergibt sich aus der folgenden Tabelle:

Tabelle 5

| Proband* | Gruppe | Größe
cm | Gewicht
kg | F
m ² |
|----------|--------|-------------|---------------|---------------------|
| 1 | A | 170 | 63 | 1,73 |
| 2 | D | 163 | 55 | 1,59 |
| 3 | C | 159 | 50 | 1,50 |
| 4 | C | 157 | 51 | 1,50 |
| 5 | D | 174 | 60 | 1,71 |
| 6 | B | 163 | 58 | 1,63 |
| 7 | B | 167 | 55 | 1,61 |
| 8 | C | 170 | 57 | 1,65 |
| 9 | B | 168 | 58 | 1,65 |
| 10 | A | 170 | 55 | 1,62 |
| 11 | D | 170 | 53 | 1,59 |
| 12 | A | 172 | 65 | 1,77 |
| 13 | C | 167 | 68 | 1,77 |
| 14 | D | 168 | 58 | 1,65 |
| 15 | A | 175 | 62 | 1,75 |
| 16 | C | 168 | 58 | 1,65 |
| 17 | A | 168 | 60 | 1,69 |
| 18 | D | 167 | 70 | 1,81 |
| 19 | D | 165 | 58 | 1,64 |
| 20 | B | 164 | 50 | 1,52 |
| 21 | B | 155 | 47 | 1,43 |
| 22 | A | 166 | 53 | 1,57 |
| 23 | C | 170 | 60 | 1,65 |
| 24 | B | 170 | 58 | 1,66 |

* fortlaufende Randomisierungsnummer

3.4 Laborstatus

Nach Abschluß der Untersuchungen wurde bei allen Probandinnen erneut ein vollständiger Laborstatus durchgeführt (untersuchte Parameter und Normalbereich des Labors s. folgenden Laborbogen).

Tabelle 6

Labor-Standard

| | |
|-------------|----|
| Blutgruppe: | Rh |
|-------------|----|

| Blutstatus | Normalwert |
|--------------------------|--|
| Hämoglobin: | ♂ 13,5 - 18,0 g/dl
♀ 12,0 - 16,5 g/dl |
| Erythrozyten: | ♂ 4,2 - 5,9 x 10 ⁶ Zellen/µl
♀ 3,7 - 5,3 x 10 ⁶ Zellen/µl |
| Leukozyten: | 4,0 - 10,5 x 10 ³ Zellen/µl |
| Hb ₂ -Gehalt: | 27 - 33 pg |

| Differentialblutbild | |
|----------------------|---------------|
| Stabkernige | 0 - 3 Rel % |
| Segmentkernige | 45 - 70 Rel % |
| Lymphocyten | 20 - 40 Rel % |
| Monocyten | 2 - 8 Rel % |
| Eosinophile | 0 - 7 Rel % |
| Basophile | 0 - 1 Rel % |

| | |
|------------------|--|
| Atypische Zellen | |
| Besonderheiten: | |

| | |
|---------------|--|
| Thrombocyten | 120 - 300 x 10 ³ Zellen/µl |
| Reticulocyten | 7 - 14 Rel % |
| MCV | ♂ 80 - 94 µ ³
♀ 80 - 98 µ ³ |
| Haematokrit | ♂ 40 - 50 Rel %
♀ 36 - 45 Rel % |

| | |
|--------------|--|
| Beurteilung: | |
|--------------|--|

| Hemmiatus | |
|-----------|--|
|-----------|--|

| | |
|---------|--------|
| ph-Wert | Farbe: |
|---------|--------|

| | |
|---------------|--|
| Spez. Gewicht | |
|---------------|--|

| | |
|---------|--|
| Protein | |
|---------|--|

| | |
|---------|--|
| Glucose | |
|---------|--|

| | |
|------------|--|
| Ketokörper | |
|------------|--|

| | |
|-----------|--|
| Froies Hb | |
|-----------|--|

| | |
|-------|--|
| Nitur | |
|-------|--|

| | |
|--------------|--|
| Urobilinogen | |
|--------------|--|

| | |
|-----------|--|
| Bilirubin | |
|-----------|--|

| | |
|-----------|--|
| Sediment: | |
|-----------|--|

| | |
|-----|--|
| Ery | |
|-----|--|

| | |
|------|--|
| Bakt | |
|------|--|

| | |
|-------|--|
| Leuko | |
|-------|--|

| | |
|----------|--|
| Zylinder | |
|----------|--|

| | |
|--------|--|
| Epith. | |
|--------|--|

| | | |
|------|---------|--------|
| BSG: | 1 Std./ | 2 Std. |
|------|---------|--------|

| Gerinnungsstatus | Normalwert |
|------------------|--------------|
| Quick | 80 - 100 % |
| PTT | 35 - 50 sec. |
| Thrombinzeit | 16 - 24 sec. |

| Klinische Chemie | |
|------------------|--|
|------------------|--|

| | |
|------------------|---------------|
| Glukose nüchtern | 50 - 95 mg/dl |
|------------------|---------------|

| | |
|-----------------|-------------|
| Gesamtbilirubin | < 1,0 mg/dl |
|-----------------|-------------|

| | |
|---------------|----------------|
| Gesamtprotein | 6,2 - 8,2 g/dl |
|---------------|----------------|

| Elektrophorese: a. Anlage | |
|---------------------------|--|
|---------------------------|--|

| | |
|-----|------------------------------|
| GOT | ♂ 5 - 18 U/l
♀ 5 - 15 U/l |
|-----|------------------------------|

| | |
|-----|------------------------------|
| GPT | ♂ 5 - 23 U/l
♀ 5 - 19 U/l |
|-----|------------------------------|

| | |
|------|------------------------------|
| γ-GT | ♂ 6 - 28 U/l
♀ 4 - 18 U/l |
|------|------------------------------|

| | |
|-----|--------------|
| LDH | 80 - 240 U/l |
|-----|--------------|

| | |
|--------------------|--------------|
| alkal. Phosphatase | 40 - 180 U/l |
|--------------------|--------------|

| | |
|-------------------|------------|
| säure Phosphatase | ♂ - 11 U/l |
|-------------------|------------|

| | |
|---------|-----------|
| Tartrat | - 3,7 U/l |
|---------|-----------|

| | |
|-----------|--------------|
| α-Amylase | 70 - 310 U/l |
|-----------|--------------|

| | |
|-----------|---------------|
| Harnstoff | 20 - 45 mg/dl |
|-----------|---------------|

| | |
|-----------|--|
| Kreatinin | ♂ 0,6 - 1,1 mg/dl
♀ 0,5 - 1,0 mg/dl |
|-----------|--|

| | |
|-----------|---------------|
| Harnsäure | 3 - 6,5 mg/dl |
|-----------|---------------|

| | |
|-------------|-----------------|
| Cholesterin | 180 - 280 mg/dl |
|-------------|-----------------|

| | |
|-------------|----------------|
| Neutralfett | 74 - 170 mg/dl |
|-------------|----------------|

| | |
|---------|------------------|
| Natrium | 135 - 149 mMol/l |
|---------|------------------|

| | |
|--------|------------------|
| Kalium | 3,9 - 5,3 mMol/l |
|--------|------------------|

| | |
|--------------|--|
| Rheumafaktor | |
|--------------|--|

| | |
|-----------------------------|--|
| V.D.R.L.-Test (Cardiolipin) | |
|-----------------------------|--|

| Sonderuntersuchungen: | |
|-----------------------|--|
|-----------------------|--|

| | |
|--------|--------------|
| α-HBDH | 55 - 140 U/l |
|--------|--------------|

| | |
|------------|----------------|
| CK (CK-MB) | - 50 U/l (-10) |
|------------|----------------|

| | |
|---------|------------------|
| Calcium | 2,2 - 2,8 mMol/l |
|---------|------------------|

| | |
|---------|-----------------|
| Chlorid | 97 - 111 mMol/l |
|---------|-----------------|

| | |
|----------------------|------------------|
| Lithium (Therap. B.) | 0,8 - 1,2 mMol/l |
|----------------------|------------------|

| | |
|-----------------|--------------------|
| anorg. Phosphat | 0,81 - 1,62 mMol/l |
|-----------------|--------------------|

| | |
|--------------|--|
| Beurteilung: | |
|--------------|--|

4. Allgemeines Testprinzip für Radioimmunoassays

Im 1. Reaktionsschritt werden unmarkiertes Antigen (Patientenserum bzw. Standards) und ein spezifisches Antiserum in definierten Mengen in einem Röhrchen gemischt und inkubiert. Der Antikörper verbindet sich mit dem Hormon in einem bestimmten Mengenverhältnis zu einem Komplex. Nach dieser 'kalten'-Vorinkubation wird der Tracer hinzugegeben, und es werden die noch verbliebenen freien Bindungsstellen am Antikörper von radioaktiv markiertem Hormon besetzt. Nach dieser 2. Inkubationsphase wird ein gegen den Antigen-Antikörper-Komplex gerichteter spezifischer 2. Antikörper hinzupipettiert, der eine Ausfällung des Antigen-Antikörper-Komplexes bewirkt.

Das auf diese Weise entstandene Immunpräzipitat wird zentrifugiert. Anschließend wird das im Überstand befindliche ungebundene freie Antigen dekantiert oder abgesaugt. Das im Röhrchen verbliebene radioaktive Präzipitat wird in einem Gammaprobenwechsler gemessen. An einer zu erstellenden Standard-Eichkurve können nun anhand der bekannten Standardverdünnungen die Konzentrationen der unbekannten Proben ermittelt werden.

4.1 Beschreibung des Radioimmunoassays für Prolaktin

Die unbekannte Serumprolaktinprobe, der erste Antikörper (= Anti-Prolaktinserum von Kaninchen) und das markierte Prolaktin-¹²⁵Jod werden in einem Plastikröhrchen gemischt.

Jetzt konkurrieren die Antigene der unbekannten Serumprolaktinprobe mit dem Prolaktin-¹²⁵Jod-Antigen um die vorhandenen Bindungsstellen am ersten Antikörper.

Danach erfolgt die Trennung zwischen Antikörpergebundenem und freiem Prolaktin. Dies geschieht mit einem zweiten Antikörper (Anti-Kaninchen-Globulin), der gegen den ersten Antikörper gerichtet ist, und zwar durch Präzipitation des gebildeten Immunkomplexes.

Dieses so entstandene Immunpräzipitat wird durch Zentrifugieren von dem ungebundenen freien Antigen getrennt. Das im Oberstand verbleibende Prolaktin wird entfernt.

Nun läßt sich durch Messung der Radioaktivität des Testansatzes vor und nach dem Zentrifugieren des Immunpräzipitats das Verhältnis von gebundener zu freier Aktivität ermitteln. Diese steht in direkter Beziehung zu der Menge Prolaktin in unbehandelter Serumprobe oder bekanntem Standard.

In einer Eichkurve können nun die Konzentrationen des Prolaktins zu dem bekannten Standard abgelesen werden.

Die Normalwerte für Frauen liegen zwischen 2.3 und 15.9 ng/ml. Bei Frauen, die orale Antikonzeptiva einnehmen, liegt die Obergrenze des Normalbereichs bei 20 ng/ml. Die unterste Nachweisgrenze liegt bei 1.5 ng/ml.

Testreagenzien

| | |
|-----------|---|
| Puffer: | 0.01 M Phosphatpuffer PH 7.5 |
| Standard: | MRC 75 504 |
| Tracer: | H-PRL J ¹²⁵ von Serono + 0.6 Vol.% NRS |
| 1. A.K.: | Rabbit AFP anti H-PRL 1 Verdünnung 1:50.000 |
| 2. A.K.: | Anti R 66 (Sheep) Verdünnung 1:50 |

Testdurchführung:

| | TA | NSB | BO | Standard | Serum |
|----------|--------|--------|--------|----------|--------|
| Serum | | | | | 0.1 ml |
| Standard | | | | 0.1 ml | |
| Puffer | | 0.6 ml | 0.5 ml | 0.4 ml | 0.4 ml |
| Tracer | 0.1 ml | 0.1 ml | 0.1 ml | 0.1 ml | 0.1 ml |
| 1. A.K. | | | 0.1 ml | 0.1 ml | 0.1 ml |

Inkubation: 48 h im Kühlschrank

| | | | | |
|---------|--------|--------|--------|--------|
| 2. A.K. | 0.1 ml | 0.1 ml | 0.1 ml | 0.1 ml |
|---------|--------|--------|--------|--------|

Inkubation: 24 h im Kühlschrank, danach 20 Min bei 3000 x g und 4° zentrifugieren, dekantieren und messen

4.2 Beschreibung des Radioimmunoassays für humanes Wachstumshormon (HGH = Doppelantikörpermethode)

Der HGH-RIA-KIT-Serono ist ein hochempfindlicher Assay zur Bestimmung der Konzentration an menschlichem Wachstumshormon in Serum- bzw. Plasmaproben. Die Durchführung des Tests ist schnell und einfach (alle Inkubationen bei Raumtemperatur) und liefert wegen seines spezifischen Antiserums sehr gut reproduzierbare und klinisch hochsignifikante Resultate.

1) Empfindlichkeit und Spezifität

Die untere Nachweisgrenze liegt bei 0.2-0.4 ng/ml.
Folgende Kreuzreaktionen konnten ermittelt werden:

| | | |
|------|-----------------|-----------------|
| HGH | 100 | |
| HPRL | 0.48 % | |
| HCG | fehlt bis 16.25 | IU (2.IS-HCG) |
| FSH | fehlt bis 350 | mIU (2.IRP-HMG) |
| TSH | fehlt bis 12.5 | mIU (WHO 68/38) |

2) Inhalt der Testpackung

Reagenzien:

Puffer: 1 Flasche Phosphatpuffer, pH 7.5, lyophilisiert

Anti-HGH: 1 Fläschchen Antiserum vom Kaninchen
10.0 mg Rinderserumalbumin (BSA)
Normales Kaninchenserum (NRS)
0.5 mg Natriumazid
lyophilisiert

HGH-Standard: 1 Fläschchen HUH 100 ng
(200 µIU I. IRP-HGH, WHO 66/217)
10.0 mg Rinderserumalbumin (BSA)
0.5 mg Natriumazid
lyophilisiert

¹²⁵Jod-HGH: 1 Fläschchen, Aktivität ca. 1.5 µCi
10.0 mg Rinderalbumin (BSA)
lyophilisiert

Anti-RGG: 1 Fläschchen Antiserum vom Schaf
Anti-Kaninchen-Gammaglobulin
10 mg Rinderserumalbumin (BSA)
lyophilisiert

Free-Serum: 3 Fläschchen HGH-freies Serum, lyophilisiert

Serotest M: 1 Fläschchen Kontrollserum (human-männlich)
zur Bestimmung der Qualitätskontrolle
lyophilisiert

Kontroll-
testblatt: Jedes HGH-RIA-Kit beiliegende Kontrolltestblatt
enthält eine chargenbezogene Eichkurve und die
wichtigsten Parameter des Assays

Alle Reagenzien sind lyophilisiert und ausreichend für 125 Einzelbestimmungen. Die Reagenzien sind nur zur in-vitro-Diagnostik bestimmt.

3) Herstellung der Lösungen

Puffer: Die Puffersubstanz wird mit ca. 120 ml bidestilliertem Wassergelöst (Flasche langsam füllen = 120 ml). Ein 0.01 M-Phosphatpuffer mit einem pH-Wert von 7.5 wird erhalten.

Anti-HGH-Serum (1.Antikörper): Der Inhalt des Fläschchens wird mit 12.5 ml Puffer gelöst und sorgfältig gemischt.

HGH-Standard: Der Inhalt des Fläschchens wird mit 5 ml Puffer gelöst, sorgfältig gemischt, und man erhält nun 20 ng/ml HGH-Standardlösung.

¹²⁵Jod-HGH: Der Inhalt des Fläschchens wird mit 12.5 ml Puffer gelöst und sorgfältig gemischt.

Anti-RGG (2.Antikörper): Der Inhalt des Fläschchens wird mit 12.5 ml Puffer gelöst und sorgfältig gemischt.

Free-Serum: Der Inhalt der Fläschchen wird mit je 4 ml bi-destilliertem Wasser gelöst.

Serotest M (Kontrollserum): Der Inhalt des Fläschchens wird mit 1.0 ml bidestilliertem Wasser gelöst, sorgfältig gemischt und zur Bestimmung der Qualitätskontrolle mitgeführt.

Bis zur vollständigen Lösung müssen 10 Minuten gewartet werden.

4) Testdurchführung

| Reagenzien | Röhrchen | | | | | P1, P2 usw. | |
|---|----------|-----|-----|-------------|-----|-------------------------|--------------|
| | TA | NSB | BO | S 1-
S 7 | K | Verdünnungen
bis 1:5 | höher
1:5 |
| Patientenserum
bzw. Verdünnung | - | - | - | - | - | 0.1 | 0.1 |
| Serotest M | - | - | - | - | 0.1 | - | - |
| HGH-Standard | - | - | - | 0.1 | - | - | - |
| FREE-Serum | - | 0.1 | 0.1 | 0.1 | - | - | 0.1 |
| Puffer | - | 0.2 | 0.1 | - | 0.1 | 0.1 | - |
| Anti-HGH-Serum | - | - | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 |
| Gut mischen (Wirbelmixer), 6 h bei Raumtemperatur inkubieren | | | | | | | |
| ¹²⁵ Jod HGH | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 |
| Gut mischen (wie vor), 18-20 h bei Raumtemperatur inkubieren | | | | | | | |
| Anti-RGG | - | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 |
| Gut mischen (wie vor), 2 h bei Raumtemperatur inkubieren | | | | | | | |
| Nach Ablauf der 2stündigen Inkubation wird in jedes Röhrchen 2.0 ml bidestilliertes Wasser gegeben u. <u>nicht mehr gemischt.</u> | | | | | | | |

5) Zentrifugieren und Dekantieren:

Nun werden alle Röhrchen etwa 30-40 Min. bei 1500-3000 x g* oder mehr zentrifugiert. Danach wird der Oberstand sofort vorsichtig dekantiert und der letzte Tropfen mit einem Stück Filterpapier vom Rand der Röhrchen entfernt.

$$*g = 1.11 \times 10^{-5} \times (\text{UPM})^2 \times \text{Abstand in cm}$$

6) Berechnung der Ergebnisse

Die Radioaktivität im Rückstand jedes Teilröhrchens wird eine Minute oder länger im Gammaprobewechsler im Spektrum von ¹²⁵Jod gemessen. Der Mittelwert Cpm der NSB wird von dem Cpm aller Teströhrchen (Standards und Patientenproben) subtrahiert und die Durchschnittszählrate aller Doppelbestimmungen errechnet. Von dem Null-Standard (B0) = 100 % wird der prozentuale Anteil von S1-S7 errechnet und auf die y-Achse von semilogarithmischen oder Logit-Log-Papier übertragen. Im Vergleich zur Standard-Verdünnungskurve werden dabei die einzelnen HGH-Werte abgelesen.

4.3 Beschreibung des Radioimmuncassays für Cortisol (Doppelantikörpermethode)

Das vorliegende Testbesteck der Diagnostic Products Corporation erlaubt die schnelle und spezifische Bestimmung von Cortisol (Hydrocortison) im Serum, Heparin-Plasma und Urin. Die Methode ist sehr empfindlich und zeigt eine sehr gute Reproduzierbarkeit. Die Seren werden in Citrat-Puffer verdünnt, wobei gleichzeitig das Cortisol vom Transportprotein getrennt und die Bindungsfähigkeit des im Test verbleibenden Transcortin gehemmt wird.

Die Methode besteht im Prinzip aus den folgenden Schritten:

- 1) Trennung des Cortisols vom Transcortin durch pH-Verschiebung mit Citrat-Puffer (pH = 5.3).
- 2) Konkurrenz zwischen J-125-markiertem Cortisol und dem freigesetzten Serum-Cortisol um die Bindung an Cortisol-spezifische Antikörper.
- 3) Abtrennung des an den Antikörper gebundenen Cortisols durch Fällung mit Ziegen-Antikaninchen-Gammaglobulin und Polyäthylenglykol (PEG).
- 4) Messen des an den Antikörper gebundenen radioaktiven Cortisols in einem Bohrlochshintillationszähler.
- 5) Das im Testbesteck verwendete Antiserum ist hochspezifisch für Cortisol und zeigt nur sehr geringe Kreuzreaktivitäten mit anderen Steroiden.

NORMALWERTE

Folgende Cortisol-Konzentrationen sind von verschiedenen Laboratorien im Serum bzw. Plasma festgestellt worden:

- 1) Gesunde Normalpersonen:
vormittags: 5 25 µg/dl
nachmittags: 2 12 µg/dl
- 2) Weibliche Normalpersonen mit Ovulationshemmern:
vormittags: 21 46 µg/dl
nachmittags: 4 27 µg/dl

4.4 Biometrie und Statistik

Der Vergleich der Serumprolaktinspiegel bei den Probandinnen erfolgte, da es sich bei den einzelnen Hormonwerten nicht um unabhängige Meßwerte handelte, durch die Berechnung der Fläche unter der Kurve (AUG) vom Zeitraum -30 bis 120 min (0:Sulpirid-Test), gefolgt von einer Varianzanalyse. Die Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit Hilfe von Game's und Howell's Modifikation des Tukey-Tests berechnet.

III. ERGEBNISSE der 1.Studie

1. Verträglichkeit

1.1 Auftreten von Nebenwirkungen in den einzelnen Behandlungsgruppen

Nebenwirkungen insgesamt

Das einmalige oder wiederholte Auftreten von Symptomen, die als Nebenwirkungen angegeben werden, ergibt sich aus der folgenden Tabelle:

Tabelle 7

| Verteilung der Nebenwirkungen auf die Randomisierungsgruppen A-D | | | | |
|--|--------------|--------------|--------------------------|------------------------|
| Nebenwirkungen | A
Placebo | B
Placebo | C
Lisurid
0.025 mg | D
Lisurid
0.1 mg |
| 1. Kopfschmerzen | + +(+) | ++(+)(+) | + + | + + + + |
| 2. Übelkeit | (+)(+)(+) | + + | + + | + |
| 3. Kreislaufstörungen | + | | (+) | |
| 4. Benommenheit | + + | (+)(+) | | (+)(+) |
| 5. Schlafstörungen | | (+) | | + |
| 6. Herzbeschwerden | + | (+) | | |
| 7. Verdauungsstörungen | | (+) | + | |
| 8. Müdigkeit | + | | | |
| 9. Gereiztheit | | + | | (+) |
| 10. Magenschmerzen | | | | |
| 11. Ohrensausen | + | | | |
| 12. Zwischenblutungen | | | | + |

(+) einmaliges Auftreten
+ mehrmaliges Auftreten

Insgesamt gaben die Probandinnen 12 verschiedene subjektive Begleiterscheinungen an, von denen diejenigen, welche öfter als nur einmalig auftraten, im folgenden dargestellt werden. Keine der Nebenwirkungen war so erheblich, daß sie zum Abbruch der Behandlung geführt hätte (s.Tab.7-11).

Bei der Beurteilung fällt auf, daß Kopfschmerzen und Übelkeit bei allen Gruppen die häufigsten Nebenwirkungen darstellten. Signifikant traten lediglich die Kopfschmerzen bei der Einnahme von Lisurid 0.1mg (Gruppe D) in Erscheinung. Allerdings wurden diese auch von den anderen 3 Gruppen relativ häufig angegeben.

Während von vielen Probandinnen keinerlei Nebenwirkungen beobachtet oder nur als geringfügig beschrieben wurden, scheinen die oben angegebenen Nebenwirkungen Kopfschmerzen und Übelkeit in direkter Beziehung zu der Wirkung des Medikaments als Dopamin-Rezeptor-Agonist zu stehen. Allerdings waren in allen Gruppen jeweils 2 Probandinnen bis zum Tage des Sulpirid-Testes ganz frei von subjektiven Nebenwirkungen. Auch an diesem Tag aber war der Anteil der Probandinnen mit irgendwelchen Nebenwirkungen in den mit 0.1 mg Lisurid behandelten Gruppen nicht höher als in der Placebo-Vergleichsgruppe (s.Tab.12-15). Die Bedeutung dieser Kontrolle durch Placebo unter Doppelblindbedingungen zeigt sich besonders deutlich im Fall der Probandin 22, die unter Placebo eine Vielzahl vegetativer Beschwerden berichtete (s.Tab.8).

1.1.1 Nebenwirkungen während der chronischen Einnahmen von Placebo
Zeitpunkt des Auftretens einzelner Nebenwirkungen
(Nummern entsprechend Tab.7)

Tabelle 8

Gruppe A: Placebo, mit Bruchrille

| Proband | <u>Einnahmetag:</u> | | | | | | | | | | | | | | | <u>Dosis:</u> | |
|---------|---------------------|-----|------|------|-----|------|------|------|---|------|----|------|------|----|----|---------------|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | Placebo | 15 |
| 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1,2 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 12 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 | 8 |
| 15 | 0 | 2 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 17 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 22 | 4 | 4,6 | 3,6, | 1,6, | 3,8 | 8,11 | 5,8, | 3,6, | 2 | 1,11 | 8 | 8,11 | 1,8, | 0 | 6 | 6 | 6 |
| | | | 8 | 8 | | | 11 | 11 | | | | | 11 | | | | |

Nebenwirkungen während der Einnahme von Placebo
Zeitpunkt des Auftretens einzelner Nebenwirkungen
(Nummern entsprechend Tab.7)

Tabelle 9

Gruppe B: Placebo, ohne Bruchrille

| Proband | Einnahmetag: | | | | | | | | | | | | | | Dosis: | |
|---------|--------------|---|-----|---|---|-----|---|---|---|----|----|----|----|----|------------|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | LHM 0.1 mg | 15 |
| 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2,7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | |
| 7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 9 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 0 | |
| 20 | 5 | 9 | 2,9 | 0 | 0 | 2,6 | 4 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| 21 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| 24 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | |

Nebenwirkungen während der Einnahme von Lisurid
Zeitpunkt des Auftretens einzelner Nebenwirkungen
(Nummern entsprechend Tab.7)

Tabelle 10

Gruppe C: Lisurid 0.025 mg

| Proband | <u>Einnahmetag:</u> | | | | | | | | | | | | | | <u>Dosis:</u> | |
|---------|---------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|-----|----|----|----|---------------|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | LHM 0.1 mg | 15 |
| 3 | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø |
| 4 | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | 1 | 1 | 1 | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø |
| 8 | 1 | Ø | 2 | Ø | 2 | Ø | Ø | 3 | Ø | Ø | 1,2 | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø |
| 13 | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø |
| 16 | Ø | Ø | 7 | 7 | 7 | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | 3 | Ø |
| 23 | Ø | 2 | 2 | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø |

Nebenwirkungen während der Einnahme von Lisurid
Zeitpunkt des Auftretens einzelner Nebenwirkungen
Nummern entsprechend Tab.7)

Tabelle 11

Gruppe D: Lisurid 0.1 mg

| Proband. | Einnahmetag: | | | | | | | | | | | | | | Dosis: | |
|----------|--------------|-----|---|---|---|-----------|---|---|---|------------|------------|------------|------------|------------|------------|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | LHM 0.1 mg | 15 |
| 2 | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | 1 |
| 5 | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | 1,2,
12 | 1,2,
12 | 1,2,
12 | 1,2,
12 | 1,2,
12 | Ø | |
| 11 | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | 1,4,
5 | 1 | 1 | 1 | 1,5 | 1 | Ø | 1 | 1 | 1 | |
| 14 | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | 1 | 1 | 1,9 | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | |
| 18 | Ø | 1,4 | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | 1 | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | |
| 19 | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | Ø | |

1.1.2 Nebenwirkungen am Testtag

Tabelle 12

Randomisierungsgruppe A (n = 6)

Chronische Behandlung : Placebo, mit Bruchrille

Testtag : Placebo

| Probandin Nr. | Nebenwirkungen |
|---------------|----------------|
| 1 | 0 |
| 10 Ø | 0 |
| 12 | Müdigkeit |
| 15 | 0 |
| 17 Ø | 0 |
| 22 | Kopfschmerzen* |

Ø während der chronischen Behandlung keinerlei Nebenwirkungen

* Gegen 9.30 Uhr klagte die Probandin über Herzschmerzen. Da es sich um einen Doppelblindversuch handelte, wurde vorsorglich ein EKG geschrieben, welches aber unauffällig blieb. Die Probandin gab auch während der chronischen Behandlung an 4 Tagen Herzstiche an. Ab 10.00 Uhr trat Besserung ein.

Tabelle 13

Randomisierungsgruppe B (n = 6)

Chronische Behandlung : Placebo, ohne Bruchrille

Testtag : Lisurid 0.1 mg

| Probandin Nr. | Nebenwirkungen |
|---------------|----------------|
| 6 | 0 |
| 7 | 0 |
| 9 | 0 |
| 20 | 0 |
| 21 Ø | Kopfschmerzen |
| 24 | 0 |

Ø während der chronischen Behandlung keinerlei Nebenwirkungen

Tabelle 14

Randomisierungsgruppe C (n = 6)

Chronische Behandlung : Lisurid 0.025 mg

Testtag : Lisurid 0.1 mg

| Probandin Nr. | Nebenwirkungen |
|---------------|----------------|
| 3 | Ø |
| 4 | Ø |
| 8 | Ø |
| 13 | Ø |
| 16 | Schwindel* |
| 23 | Ø |

Ø während der chronischen Behandlung keinerlei Nebenwirkungen

* gegen 10.00 Uhr klagte die Probandin über Schwindel nach dem Aufstehen, der bei erneutem Hinlegen jedoch wieder verschwand

Tabelle 15

Randomisierungsgruppe D (n = 6)

Chronische Behandlung : Lisurid 0.1 mg

Testtag : Lisurid 0.1 mg

| Probandin Nr. | Nebenwirkungen |
|---------------|----------------|
| 2 Ø | Kopfschmerzen* |
| 5 | 0 |
| 11 | Kopfschmerzen* |
| 14 | 0 |
| 18 | 0 |
| 19 Ø | 0 |

Ø während der chronischen Behandlung keinerlei Nebenwirkungen

* beide Probandinnen klagten gegen 9.00 Uhr über Kopfschmerzen, die ca. 2 Stunden anhielten

1.2 Kreislaufwerte am Testtag

Blutdruck und Herzfrequenz

Die Wirkungen der verschiedenen Behandlungen auf den am Untersuchungstag gemessenen Blutdruck (nach Riva-Rocci) und die Herzfrequenz ergeben sich aus den folgenden Tabellen (da diastolischer Blutdruck und Herzfrequenz sehr konstant blieben, werden die relativen Veränderungen nur für den systolischen Blutdruck angegeben):

Tabelle 16

Kreislaufwerte am Testtag / Blutdruck-Werte
Randomisierungsgruppe A

| Patient
Nr. | 0' | 30' | 60' | 120' | Dosis
mg | pre
mg |
|----------------|--------------|--------------|--------------|---------------|-------------|-----------|
| 1 | 120/60
68 | 120/70
72 | 110/60
92 | 120/70
100 | Placebo | Placebo |
| 10 | 120/80
84 | 120/80
80 | 110/70
84 | 120/80
84 | Placebo | Placebo |
| 12 | 120/80
68 | 120/80
64 | 110/80
68 | 110/80
64 | Placebo | Placebo |
| 15 | 120/80
76 | 100/70
68 | 120/80
84 | 110/80
76 | Placebo | Placebo |
| 17 | 100/70
88 | 100/70
84 | 110/70
84 | 110/70
84 | Placebo | Placebo |
| 22 | 110/70
60 | 100/70
64 | 100/70
60 | 100/70
56 | Placebo | Placebo |

Tabelle 16a

Randomisierungsgruppe A (Kontrollgruppe) / n = 6

Chronische Behandlung : Placebo

Akuter Test : Placebo

Proband ' Abweichung vom Ausgangswert

| | |
|---|-----------|
| 1 | 8.34 % - |
| 2 | 8.34 % - |
| 3 | 8.34 % - |
| 4 | 16.68 % - |
| 5 | 10.00 % + |
| 6 | 9.10 % - |

Bei 5 von 6 Probanden kam es am Testtag zu einem systolischen Blutdruckabfall innerhalb der ersten 60 Minuten um durchschnittlich 10.16 %.

Nach 120 Minuten lag der Blutdruck bei 3 Probanden noch unterhalb, bei 2 Probanden genau am Ausgangswert.

In einem Fall kam es zum Blutdruckanstieg.

Tabelle 17

Kreislaufwerte am Testtag / Blutdruck-Werte
Randomisierungsgruppe B

| Patient
Nr. | 0' | 30' | 60' | 120' | Dosis
mg | pre
mg |
|----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------------|-----------|
| 6 | 140/80
84 | 130/70
80 | 130/70
84 | 110/70
88 | 0.1 | Placebo |
| 7 | 120/70
72 | 120/80
76 | 110/80
68 | 110/80
72 | 0.1 | Placebo |
| 9 | 100/70
76 | 100/70
76 | 100/60
72 | 100/60
64 | 0.1 | Placebo |
| 20 | 110/70
80 | 120/80
72 | 110/80
76 | 100/70
76 | 0.1 | Placebo |
| 21 | 110/80
76 | 110/80
76 | 100/70
68 | 100/70
72 | 0.1 | Placebo |
| 24 | 120/80
80 | 100/70
76 | 100/60
80 | 100/70
84 | 0.1 | Placebo |

Tabelle 17a

Randomisierungsgruppe B / n = 6

Chronische Behandlung : Placebo

Akuter Test : Lisurid 0.1 mg

Proband ' Abweichung vom Ausgangswert

| | |
|---|-----------|
| 1 | 21.43 % - |
| 2 | 8.34 % - |
| 3 | ./. |
| 4 | 9.10 % - |
| 5 | 9.10 % - |
| 6 | 16.68 % - |

Bei 4 Probanden war nach 60 Minuten ein systolischer Blutdruckabfall um durchschnittlich 12.93 % zu verzeichnen, der auch nach 120 Minuten noch Bestand hatte.

Bei einem Probanden war nach initialem Blutdruckanstieg um etwa 10 % ebenfalls ein Abfall zu beobachten.

Bei dem 6. Probanden trat keinerlei Veränderung des Blutdrucks auf.

Tabelle 18

Kreislaufwerte am Testtag / Blutdruck-werte
Randomisierungsgruppe C

| Patient
Nr. | 0' | 30' | 60' | 120' | Dosis
mg | pre
mg |
|----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------------|-----------|
| 3 | 120/70
76 | 100/60
80 | 120/60
76 | 110/70
84 | 0.1 | 0.025 |
| 4 | 110/60
66 | 100/60
64 | 100/60
64 | 100/60
64 | 0.1 | 0.025 |
| 8 | 110/70
76 | 110/60
84 | 110/60
72 | 120/70
80 | 0.1 | 0.025 |
| 13 | 110/70
64 | 100/70
64 | 110/70
64 | 110/70
64 | 0.1 | 0.025 |
| 16 | 110/70
64 | 110/70
68 | 110/70
76 | 110/70
80 | 0.1 | 0.025 |
| 23 | 110/70
68 | 110/70
80 | 110/70
80 | 100/70
88 | 0.1 | 0.025 |

Tabelle 18a

Randomisierungsgruppe C / n = 6

Chronische Behandlung : Lisurid 0.025 mg

Akuter Test : Lisurid 0.1 mg

Proband ' Abweichung vom Ausgangswert

| | |
|---|------------|
| 1 | 16.67 % - |
| 2 | 9.10 % - |
| 3 | 9.10 % + |
| 4 | 9.10 % - |
| 5 | ./. |
| 6 | ' 9.10 % - |

Bei 4 Probanden war ein systolischer Blutdruckabfall um durchschnittlich 11.49 % zu beobachten.

In einem Fall kam es zu einem Anstieg, im anderen Fall gab es keinerlei Veränderung.

Tabelle 19

Kreislaufwerte am Testtag / Blutdruck-Werte
Randomisierungsgruppe D

| Patient
Nr. | 0' | 30' | 60' | 120' | Dosis
mg | pre
mg |
|----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------------|-----------|
| 2 | 100/60
58 | 100/60
60 | 90/60
56 | 110/70
68 | 0.1 | 0.1 |
| 5 | 130/60
80 | 120/70
80 | 120/70
76 | 120/70
92 | 0.1 | 0.1 |
| 11 | 120/70
72 | 110/70
76 | 110/70
80 | 110/80
76 | 0.1 | 0.1 |
| 14 | 110/70
76 | 110/70
84 | 110/80
76 | 110/80
76 | 0.1 | 0.1 |
| 18 | 120/80
76 | 110/70
88 | 110/70
80 | 110/70
76 | 0.1 | 0.1 |
| 19 | 120/90
80 | 100/70
84 | 110/70
80 | 110/80
80 | 0.1 | 0.1 |

Tabelle 19a

Randomisierungsgruppe D / n = 6

Chronische Behandlung : Lisurid 0.1 mg

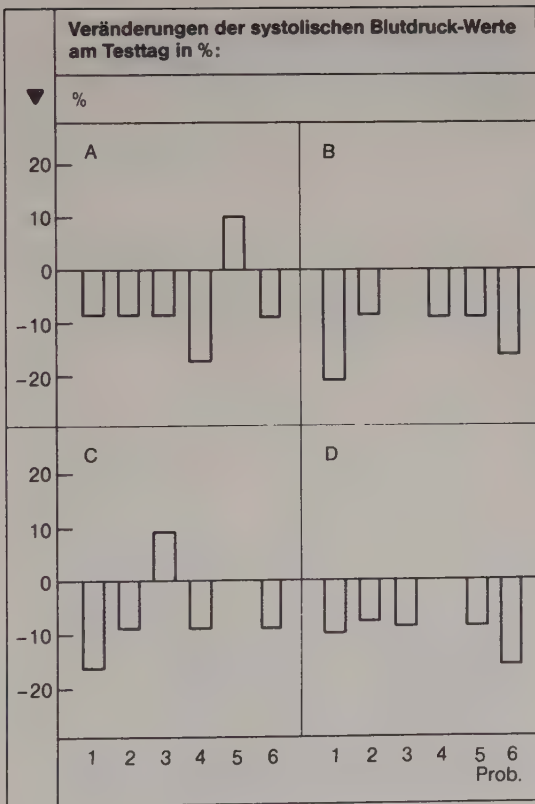
Akuter Test : Lisurid 0.1 mg

Proband ' Abweichung vom Ausgangswert

| | |
|---|-------------|
| 1 | 10.00 % - |
| 2 | 7.70 % - |
| 3 | 8.34 % - |
| 4 | ./. |
| 5 | 8.34 % - |
| 6 | ' 16.68 % - |

Bei 5 Probanden kam es systolisch zu einem Blutdruckabfall innerhalb der ersten 60 Minuten um durchschnittlich 10.22%. Lediglich bei einem Probanden war keine Veränderung eingetreten.

Abb. 4



Insgesamt haben sich in den verschiedenen Behandlungsgruppen damit keinerlei relevante Unterschiede im Verhalten des systolischen und diastolischen Blutdrucks ergeben. Das Gleiche gilt für die Herzfrequenz. Der fast durchgehend festzustellende leichte Abfall des systolischen Blutdrucks in allen Gruppen beruht mit sehr großer Wahrscheinlichkeit auf der zunehmenden Entspannung der Probanden im Verlauf des Untersuchungstages (s. Abb. 4 und 5).

1.3 Laborbefunde

In den einzelnen Behandlungsgruppen wurden folgende pathologischen Laborbefunde nach der Durchführung der Studie festgestellt:

Gruppe A

- 2 x Bakterien im Urinsediment
- 1 x α -Amylase im oberen Grenzbereich
- 3 x ohne pathologischen Befund

Gruppe B

- 1 x Neutralfette im oberen Grenzbereich
- 1 x Bakterien im Urinsediment +
und Cholesterin leicht vermehrt
- 1 x Bakterien im Urinsediment +
und Kalium leicht vermindert (wie Vorwert)
- 1 x Bakterien im Urinsediment +
- 1 x Neutralfett und Cholesterin leicht
vermindert (wie Vorwert)
- 1 x ohne pathologischen Befund

Gruppe C

- 1 x Bakterien im Urinsediment +
- 5 x ohne pathologischen Befund

Gruppe D

- 1 x Bakterien im Urinsediment +
- 1 x γ -GT leicht erhöht (geringer als Vorwert)
- 4 x ohne pathologischen Befund

Insgesamt ergaben sich in allen Gruppen keine Befunde mit Krankheitswert. Insbesondere die mit Lisurid behandelten Gruppen zeigten keine Häufung pathologischer Meßwerte im Vergleich zur Placebokontrolle.

2. Ergebnisse der Hormonuntersuchungen

2.1 Serum-Prolaktinkonzentration

2.1.1 Vorwerte und Einfluß des Zyklus

In den zu Behandlungsbeginn erhobenen Serum-Prolaktinkonzentrationen fand sich kein relevanter Unterschied zwischen den Gruppen B, C und D. Dagegen ergab sich in der Gruppe A ein erhöhter Mittelwert, der z.T. auf die deutlich erhöhten Meßwerte der Probandin Nr. 17 beruht. Ein gleicher Unterschied findet sich zwischen den beiden zunächst nur mit Placebo behandelten Gruppen A und B während der Untersuchungsphase fast durchgehend (s.Tab.21-24 und Abb.6-7).

Die Durchschnittswerte der Gruppe A (Placebo mit Bruchrille) liegen an den ersten beiden Meßtagen doppelt so hoch wie die der Gruppe B (Placebo ohne Bruchrille). Am vierten Meßtag sowie am Testtag (Vorwert -30') haben sich die beiden Kurven jedoch auf vertretbare Wertabweichungen angenähert. Selbst bei Herausnahme des Wertes von Probandin Nr. 17 (leichte Hyperprolaktinämie?) in Gruppe A bleibt ein deutlich höheres Niveau bestehen. Trotz der zufälligen Verteilung des Einnahmebeginns im Verhältnis zum jeweiligen Zyklustermin imponiert eine Dominanz der zweiten Zyklushälfte bei Gruppe A. Einige Autoren beschrieben nämlich eine Änderung der Prolaktinkonzentration in Abhängigkeit vom Menstruationszyklus (Robyn et al., 1973). Demzufolge liegt der Prolaktin-Spiegel zur Zyklusmitte um 50 % über dem in der frühen Follikelphase, und er steigt erneut in der Corpus-Luteum-Phase an. Eine Analyse der Serum-Prolaktinwerte unter Berücksichtigung der jeweiligen Zyklustage zum

Zeitpunkt der Blutabnahmen bestätigt diese Annahme (s. Abb.).

Gruppe A + B : Follikelphase $\bar{x}$ = 9.7 ng/ml

Lutealphase $\bar{x}$ = 12.8 ng/ml

Andere Literaturangaben sprechen von Werten um 10 bzw. 11 ng/ml (s. Tab. 25-26 und Abb. 8-9).

Auffällig sind weiterhin die durchweg höheren (Nüchtern-) Werte zum Zeitpunkt -30' am Testtag bei 88.3 % der Probanden der Gruppen A + B. Auch ein Vergleich mit allen vier Gruppen (81.7 %) bestätigt dieses Ergebnis. Der zirkadiane Rhythmus der Prolaktin-Sekretion, der unabhängig ist von dem der anderen rhythmischen HVL-Hormone, wie z.B. ACTH, hGH, Thyreotropin, steuert einen Anstieg der Prolaktin-Konzentration bei Nacht, der besonders mit dem Schlaf korreliert, und einen Abfall während des Morgens (Nokin et al., 1972; Parker et al., 1973; Sassin et al., 1972). Die erste Blutabnahme am Testtag erfolgte um 7.30 Uhr, also durchschnittlich 1 - 2 Stunden früher als an den Vortagen. Die Werte der zweiten Blutabnahme (0'-Wert) liegen bereits deutlich niedriger.

Die signifikant höhere Prolaktin-Konzentration bei der Gruppe A während der chronischen Einnahme über einen Zeitraum von 14 Tagen einschließlich des 15. Tages (Testtag 30'-Vorwert) resultiert aus der Tatsache, daß nur 40 % der Blutabnahmen an Tagen erfolgten, die der Follikelphase zugehörig sind, aber 60 % der Meßwerte während der Lutealphase gewonnen wurden, die, wie schon oben gesagt, zudem eine höhere Sekretion von Prolaktin bewirkt. Während verschiedene Autoren diese höhere Sekretionsrate mit 10 - 50 % angeben, betrug in vorliegendem Test die Steigerung 31.9 % gegenüber den Meßwerten der Follikelphase. Die Blutabnahmen in Gruppe B erfolgten dagegen zu 53.5 % in der Follikelphase und zu 46.7 % in der Lutealphase. Diese zufällige Verteilung erklärt die Diskrepanz im Kurvenverlauf in Abb. 8.

2.1.2 Zusammenfassung

Der Verlauf der Kurven der Gruppen C (0.025 mg) und D (0.1 mg) bestätigt die zu erwartende Prolaktin-senkende Wirkung von Lisurid (Horowski et al., 1979), wenngleich die Abnahme relativ geringfügig ist, da der Serum-Prolaktinspiegel der Probanden sich ohnehin im Normbereich bewegte (im Durchschnitt 10 - 11 ng/ml). Die Abnahme betrug am 4. Meßtag bei Gruppe C 26.5 %, bei Gruppe D 10.9 %. Es zeigt sich, daß eine höhere Dosierung bei niedriger Prolaktin-Konzentration im Serum keine größere Abnahme bewirkt als die niedrigere Dosis, im vorliegenden Test sogar geringer ist.

Interessant ist in diesem Zusammenhang, daß am 15. Tag der (Nüchtern-) Blutabnahmewert (-30'-Vorwert) trotz chronischer Einnahme über einen Zeitraum von 14 Tagen wieder dem Ausgangswert entspricht bzw. ihn leicht übertrifft. Hier ist der zirkadiane Rhythmus der Prolaktin-Sekretion zu berücksichtigen (s.dort), andererseits ist die kurze Plasma-Halbwertszeit von Lisurid (2.3 ± 0.4 hrs) in Betracht zu ziehen. Die letzte Tabletteneinnahme erfolgte am Vorabend.

Am Testtag zeigt sich, daß die Prolaktin-Konzentration durch Einnahme von 0.1 mg Lisurid nach 120 Min. die niedrigsten, annähernd gleichen Werte erreicht, die z.T. mehr als 50 % unter dem Nüchternwert liegen, und zwar sowohl bei den Gruppen nach chronischer Vorbehandlung als auch nach akuter Einnahme (Gruppen B, C und D).

Die Werte der Kontrollgruppe A, die auch am Testtag Placebo erhielt, sanken ebenfalls erheblich unter den Nüchternwert.

Die bei allen Probanden zur Meßzeit 120' mit Sulpirid induzierte Hyperprolactinämie weist in ihren Werten bereits nach 30 Min. signifikante Unterschiede auf. Bei der Kontrollgruppe A erreicht das Prolaktin im Serum den erwarteten hohen Spiegel.

Die akute Einnahme von Lisurid (0.1 mg p.o.) bewirkt in der mit Placebo vorbehandelten Gruppe B eine deutliche Abnahme des mit Sulpirid stimulierten Serum-Prolaktin-Spiegels, dessen Werte jedoch auch von der Gruppe C erreicht werden, die chronisch über einen Zeitraum von 14 Tagen mit Lisurid (0.025 mg p.o., 3 x 1/die) behandelt worden ist. Diese niedrige Dosierung scheint zur Behandlung der Hyperprolaktinämie nicht ausreichend zu sein, da sich auch bei lediglich akuter Einnahme von Lisurid (0.1 mg p.o.) ein annähernd gleicher Kurvenverlauf ergibt.

Eindeutig eindrucksvoller ist die Reduzierung des Prolaktin-Spiegels bei den Probanden der Gruppe D, die über 14 Tage mit 3 x 0.1 mg Lisurid/Tag vorbehandelt worden sind.

Tabelle 20

| Gruppe | N | Vorbehandlung
üb.14 Tage (p.o.) | akute Behandlung
am 15. Tag (p.o.) | PRL-Spiegel 30'
nach Sulpirid |
|--------|---|------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|
| A | 6 | Placebo | Placebo | 152 $\pm$ 18 ng/ml |
| B | 6 | Placebo | 0.1 mg Lisurid | 87 $\pm$ 10 ng/ml |
| C | 6 | 3 x 0.025 mg
Lisurid/Tag | 0.1 mg Lisurid | 93 $\pm$ 22 ng/ml |
| D | 6 | 3 x 0.1 mg
Lisurid/Tag | 0.1 mg Lisurid | 36 $\pm$ 14 ng/ml |

Dieses Ergebnis zeigt, daß die chronische Einnahme einer entsprechend hohen Dosierung von Lisuridhydrogenmaleat die Effektivität der Prolaktin-senkenden Wirkung dieser Substanz erhöht.

Tabelle 21

Prolaktin-Werte (ng/ml) Gruppe A (Placebo/Placebo)

| | Proband-Nr. | | | | | | $\bar{x}$ + SEM |
|----------------------|-------------|-------|-------|-------|-------|-------|-----------------|
| | 1 | 10 | 12 | 15 | 17 | 22 | |
| Einnahmetag | | | | | | | |
| 1 | 17.7 | 18.7 | 16.4 | 10.1 | 21.9 | 18.3 | 17.5+ 1.75 |
| 2 | 13.5 | 19.7 | 12.4 | 10.2 | 24.9 | 16.9 | 16.2+ 2.42 |
| 8 | 5.8 | 18.9 | 11.2 | 10.9 | 34.2 | 12.7 | 15.6+ 4.48 |
| 9 | 10.9 | 12.3 | 10.6 | 7.3 | 14.2 | 10.0 | 10.9+ 1.03 |
| Versuchstag | | | | | | | |
| -30' | 10.6 | 15.5 | 13.4 | 8.5 | 37.3 | 21.1 | 17.8+ 4.71 |
| 0' | - | - | 12.5 | 6.6 | 40.0 | 15.8 | 18.7+ 8.48 |
| 30' | 5.6 | 7.5 | 8.9 | 6.6 | 30.5 | 12.9 | 12.0+ 4.21 |
| 60' | 5.9 | 7.0 | 8.7 | 6.6 | 25.3 | 11.4 | 10.8+ 3.29 |
| 120' | 5.1 | 5.7 | 9.6 | 6.1 | 13.6 | 10.0 | 8.3+ 1.48 |
| Sulpirid-Versuchstag | | | | | | | |
| 150' | 132.0 | 123.4 | 129.3 | 233.6 | 155.0 | 142.0 | 152.5+18.4 |
| 180' | 79.6 | 121.4 | 97.3 | 190.8 | 97.1 | 132.3 | 119.7+17.7 |
| 240' | 56.6 | 65.8 | 77.8 | 90.8 | 62.8 | 108.9 | 77.1+ 8.84 |
| 360' | 40.2 | 46.1 | 46.9 | 55.5 | 42.0 | 60.2 | 48.5+ 3.5 |
| 480' | 28.6 | 39.8 | 36.3 | 32.9 | 37.8 | 40.5 | 35.9+ 2.0 |

Tabelle 22

Prolaktin-Werte (ng/ml) Gruppe B (Placebo/LHM 0.1 mg)

| | <u>Proband-Nr.</u> | | | | | | $\bar{x} \pm \text{SEM}$ |
|--------------------------|--------------------|-------|-------|-------|------|------|--------------------------|
| | 6 | 7 | 9 | 20 | 21 | 24 | |
| Einnahmetag | | | | | | | |
| 1 | 6.1 | 11.2 | 7.3 | 7.7 | 13.0 | 10.1 | 9.2 $\pm$ 1.18 |
| 2 | 7.7 | 11.5 | 6.2 | 6.7 | 9.5 | 8.4 | 8.3 $\pm$ 0.87 |
| 8 | 6.3 | 11.9 | 9.5 | 7.3 | 10.6 | 8.3 | 8.9 $\pm$ 0.94 |
| 9 | 6.0 | 11.3 | 8.4 | 9.9 | 11.4 | 10.1 | 9.5 $\pm$ 0.91 |
| Versuchstag | | | | | | | |
| -30' | 9.4 | 10.7 | 12.4 | 27.0 | 12.8 | 15.9 | 14.7 $\pm$ 2.87 |
| 0' | - | 8.6 | 10.5 | 6.0 | 7.8 | 9.1 | 8.4 $\pm$ 0.83 |
| 30' | 5.8 | 6.9 | 10.0 | 5.5 | 7.6 | 10.1 | 7.6 $\pm$ 0.90 |
| 60' | 4.6 | 5.8 | 9.6 | 4.1 | 4.8 | 10.0 | 6.5 $\pm$ 1.18 |
| 120' | 3.8 | 5.0 | 6.4 | 4.6 | 4.4 | 11.6 | 5.9 $\pm$ 1.29 |
| Sulpirid-
Versuchstag | | | | | | | |
| 150' | 80.7 | 102.7 | 75.7 | 126.6 | 67.7 | 68.4 | 86.9 $\pm$ 10.39 |
| 180' | 77.0 | 95.2 | 106.3 | 100.2 | 65.1 | 49.8 | 82.3 $\pm$ 9.89 |
| 240' | 77.7 | 76.4 | 79.2 | 49.8 | 53.6 | 35.5 | 62.0 $\pm$ 8.18 |
| 360' | 65.8 | 55.8 | 77.2 | 32.6 | 47.9 | 28.9 | 51.3 $\pm$ 8.40 |
| 480' | 45.3 | 34.7 | 41.9 | 27.5 | 34.0 | 22.9 | 34.4 $\pm$ 3.77 |

Tabelle 23

Prolaktin-Werte (ng/ml) Gruppe C (LHM 0.025/0.1 mg)

| | <u>Proband-Nr.</u> | | | | | | $\bar{x} \pm$ SEM |
|-------------|--------------------|------|------|------|------|-------|-------------------|
| | 3 | 4 | 8 | 13 | 16 | 23 | |
| Einnahmetag | | | | | | | |
| 1 | 7.9 | 15.4 | 7.0 | 6.4 | 14.6 | 10.4 | 10.3 $\pm$ 1.75 |
| 2 | 9.7 | 12.2 | 7.6 | 4.9 | 11.8 | 11.1 | 9.6 $\pm$ 1.26 |
| 8 | 6.9 | 12.3 | 4.7 | 6.1 | 6.4 | 10.5 | 7.8 $\pm$ 1.31 |
| 9 | 10.1 | 12.2 | 5.9 | 5.6 | 5.8 | 12.4 | 8.7 $\pm$ 1.47 |
| Versuchstag | | | | | | | |
| -30' | 8.1 | 24.4 | 5.9 | 7.7 | 13.6 | 10.8 | 11.8 $\pm$ 3.02 |
| 0' | - | - | 5.2 | 6.3 | 11.1 | 6.3 | 7.2 $\pm$ 1.52 |
| 30' | 5.6 | 14.8 | 4.6 | 5.6 | 9.1 | 4.6 | 7.4 $\pm$ 1.79 |
| 60' | 4.2 | 7.3 | 4.5 | 5.4 | 8.6 | 5.3 | 5.9 $\pm$ 0.77 |
| 120' | 3.9 | 5.8 | 4.5 | 4.3 | 5.8 | 6.1 | 5.1 $\pm$ 0.42 |
| Sulpirid- | | | | | | | |
| Versuchstag | | | | | | | |
| 150' | 173.6 | 46.7 | 90.3 | 52.5 | 62.1 | 134.8 | 93.3 $\pm$ 22.79 |
| 180' | 117.4 | 43.6 | 62.9 | 73.9 | 64.6 | 114.8 | 79.5 $\pm$ 13.42 |
| 240' | 79.6 | 53.9 | 37.8 | 68.3 | 75.8 | 97.7 | 68.9 $\pm$ 9.35 |
| 360' | 53.7 | 60.0 | 27.1 | 51.2 | 50.9 | 73.8 | 52.8 $\pm$ 6.81 |
| 480' | 35.4 | 44.2 | 22.5 | 29.4 | 41.5 | 55.2 | 38.0 $\pm$ 5.17 |

Tabelle 24

Prolaktin-Werte (ng/ml) Gruppe D (LHM 0.1/0.1 mg)

| | <u>Proband-Nr.</u> | | | | | | $\bar{x} \pm \text{SEM}$ |
|-----------------------------|--------------------|------|------|------|------|------|--------------------------|
| | 2 | 5 | 11 | 14 | 18 | 19 | |
| Einnahmetag | | | | | | | |
| 1 | 6.2 | 7.3 | 14.5 | 13.5 | 9.5 | 15.2 | 11.0 $\pm$ 1.73 |
| 2 | 5.7 | 5.4 | 9.3 | 10.0 | 7.3 | 13.3 | 8.5 $\pm$ 1.34 |
| 8 | 8.4 | 6.2 | 6.0 | 11.3 | 4.7 | 15.5 | 8.7 $\pm$ 1.82 |
| 9 | 5.9 | 4.8 | 12.1 | 4.7 | 14.3 | 9.8 | 7.7 $\pm$ 1.94 |
| Versuchstag | | | | | | | |
| -30' | 6.7 | 8.5 | 14.1 | 13.2 | 8.3 | 15.1 | 11.0 $\pm$ 1.59 |
| 0' | - | - | 9.8 | 13.9 | 8.5 | 13.1 | 11.3 $\pm$ 0.77 |
| 30' | 6.0 | 7.7 | 9.5 | 12.3 | 6.5 | 10.5 | 8.8 $\pm$ 1.09 |
| 60' | 5.6 | 6.0 | 9.0 | 10.6 | 6.1 | 9.4 | 7.8 $\pm$ 0.96 |
| 120' | 5.4 | 7.6 | 5.8 | 7.0 | 4.7 | 7.0 | 6.3 $\pm$ 0.50 |
| Sulpirid-Versuchstag | | | | | | | |
| 150' | 95.7 | 26.1 | 18.1 | 15.0 | 11.9 | 53.9 | 36.8 $\pm$ 14.59 |
| 180' | 75.4 | 28.0 | 20.6 | 34.4 | 18.4 | 51.6 | 38.1 $\pm$ 9.76 |
| 240' | 59.2 | 31.3 | 28.6 | 37.7 | 23.3 | 54.1 | 39.0 $\pm$ 6.49 |
| 360' | 27.8 | 34.7 | 32.8 | 55.3 | 31.7 | 56.5 | 39.8 $\pm$ 5.67 |
| 480' | 21.2 | 25.9 | 30.5 | 57.3 | 34.5 | 44.4 | 35.6 $\pm$ 5.92 |

Abb. 6

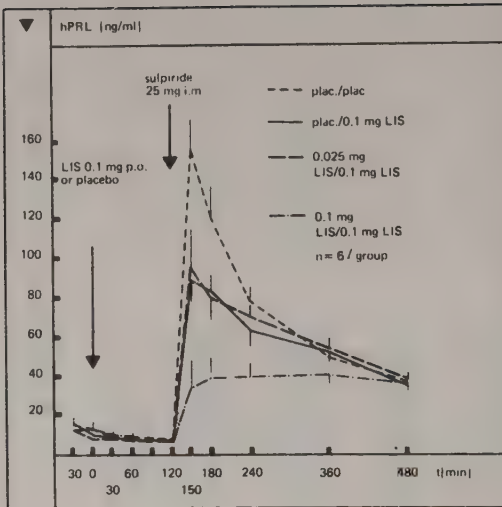


Abb. 7

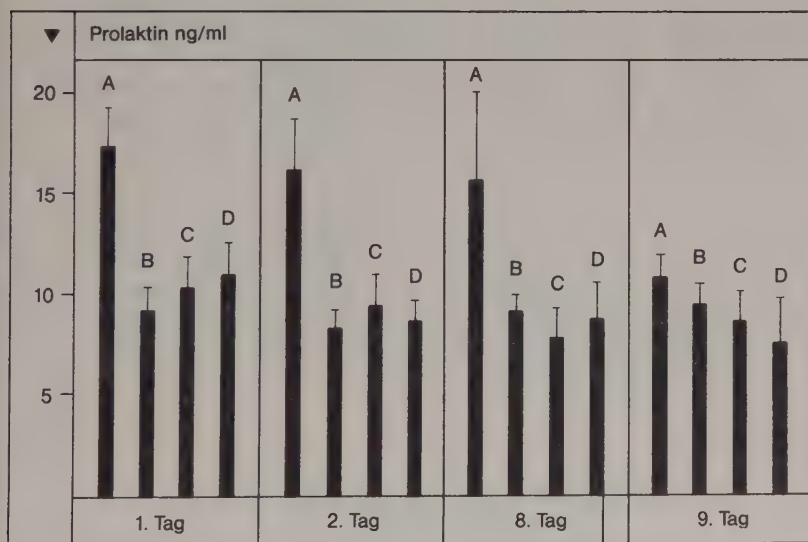


Tabelle 25

PRL (ng/ml) - Einnahmetag im Verhältnis zum Zyklus

Gruppe A (Placebo)

| | | | | | |
|-----|--------|------------|-----|--------|------------|
| 1) | 20.Tag | 17.7 ng/ml | 15) | 24.Tag | 10.1 ng/ml |
| | 21.Tag | 13.5 ng/ml | | 25.Tag | 10.2 ng/ml |
| | 27.Tag | 5.8 ng/ml | | 3.Tag | 10.9 ng/ml |
| | 28.Tag | 10.9 ng/ml | | 4.Tag | 7.3 ng/ml |
| | 6.Tag | 10.6 ng/ml | | 10.Tag | 8.5 ng/ml |
| 10) | 13.Tag | 18.7 ng/ml | 17) | 10.Tag | 21.9 ng/ml |
| | 14.Tag | 19.7 ng/ml | | 11.Tag | 24.9 ng/ml |
| | 20.Tag | 18.9 ng/ml | | 17.Tag | 34.2 ng/ml |
| | 21.Tag | 12.3 ng/ml | | 18.Tag | 14.2 ng/ml |
| | 27.Tag | 15.6 ng/ml | | 24.Tag | 37.4 ng/ml |
| 12) | 16.Tag | 16.4 ng/ml | 22) | 25.Tag | 18.3 ng/ml |
| | 17.Tag | 12.4 ng/ml | | 26.Tag | 16.9 ng/ml |
| | 23.Tag | 11.2 ng/ml | | 4.Tag | 12.7 ng/ml |
| | 24.Tag | 10.6 ng/ml | | 5.Tag | 10.0 ng/ml |
| | 2.Tag | 13.4 ng/ml | | 13.Tag | 21.1 ng/ml |

Tabelle 26

PRL (ng/ml) - Einnahmetag in Abhängigkeit vom Zyklus

Gruppe B (Placebo)

| | | | | | |
|----|--------|------------|-----|--------|------------|
| 6) | 2.Tag | 6.1 ng/ml | 20) | 4.Tag | 7.7 ng/ml |
| | 3.Tag | 7.7 ng/ml | | 5.Tag | 6.7 ng/ml |
| | 9.Tag | 6.3 ng/ml | | 11.Tag | 7.3 ng/ml |
| | 10.Tag | 6.0 ng/ml | | 12.Tag | 9.9 ng/ml |
| | 16.Tag | 9.4 ng/ml | | 18.Tag | 27.0 ng/ml |
| 7) | 17.Tag | 11.2 ng/ml | 21) | 18.Tag | 13.0 ng/ml |
| | 18.Tag | 11.5 ng/ml | | 19.Tag | 9.5 ng/ml |
| | 24.Tag | 11.9 ng/ml | | 25.Tag | 10.6 ng/ml |
| | 25.Tag | 11.3 ng/ml | | 26.Tag | 11.4 ng/ml |
| | 3.Tag | 10.7 ng/ml | | 4.Tag | 12.8 ng/ml |
| 9) | 7.Tag | 7.3 ng/ml | 24) | 26.Tag | 10.1 ng/ml |
| | 8.Tag | 6.2 ng/ml | | 27.Tag | 8.4 ng/ml |
| | 14.Tag | 9.5 ng/ml | | 6.Tag | 8.3 ng/ml |
| | 15.Tag | 8.4 ng/ml | | 7.Tag | 10.1 ng/ml |
| | 21.Tag | 12.4 ng/ml | | 13.Tag | 15.9 ng/ml |

Abb. 8

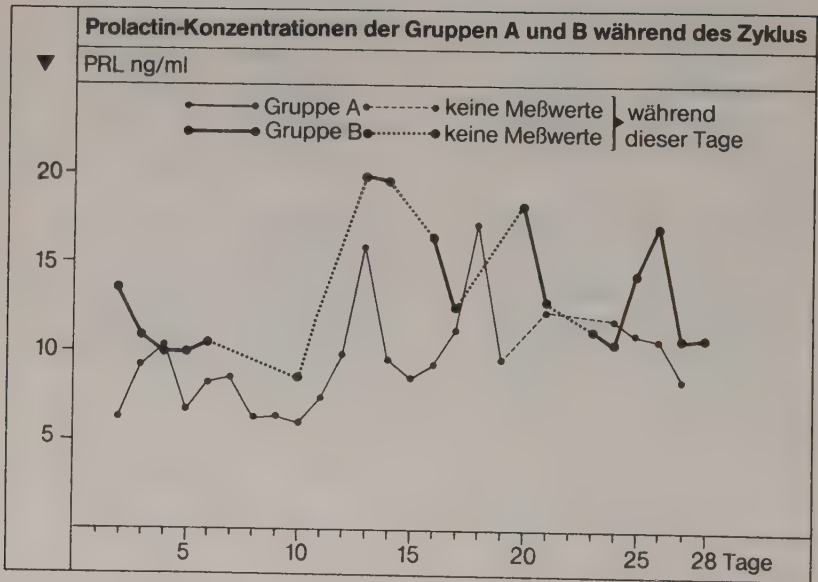
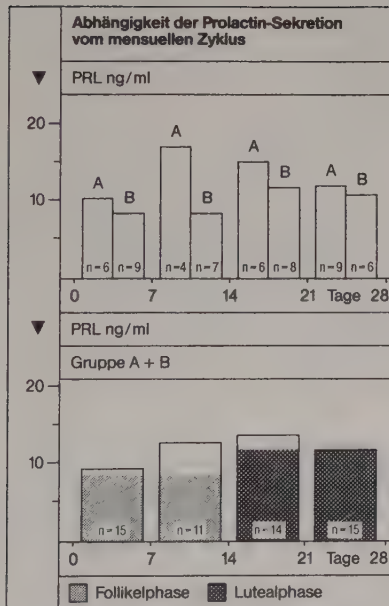


Abb. 9



2.2 Plasma-Cortisol

2.2.1 Vorwerte und Einfluß des Zyklus

Bei der Analyse der Plasma-Cortisol-Werte, die während der chronischen Einnahme von Lisurid 0.025 mg bzw. 0.1 mg im Vergleich mit Placebo gewonnen wurden, fällt eine erhebliche Schwankungsbreite auf. Besonders interessant erscheint zunächst der gegensätzliche Kurvenverlauf der Gruppen A und B, die beide Placebo erhielten (s. Abb. 10-11). Die Erklärung hierfür liegt in einer zufälligen Verteilung der höheren Meßwerte in Gruppe A zumeist an den ersten beiden Meßtagen und der niedrigen an den beiden letzten Tagen, in Gruppe B umgekehrt. Die Vermutung, daß es sich bei den Cortisol-Konzentrationen im Plasma um eine zyklusabhängige Sekretion handeln könnte ähnlich der Prolaktin-Sekretion, bestätigte sich nicht. Eine Darstellung der Cortisol-Konzentration in Abhängigkeit vom menstruellen Zyklus (Tab. 31/32 und Abb. 12) zeigt, daß die Durchschnittswerte ein annähernd gleiches Niveau haben, wenngleich sie großen Schwankungen unterworfen sind. Diese resultieren aus dem Zirkadianrhythmus des ACTH (Labhart, 1978), welches die NNR-Steroide steuert. ACTH wird in unregelmäßigen Spitzen während des ganzen Tages sezerniert, und der Plasma-Cortisolspiegel steigt und fällt in Antwort auf diese Spitzen (Williams, 1974). Ein weiterer Faktor ist dabei die Einnahme oraler Kontrazeptiva durch die Probandinnen. Es ist bekannt, daß Östrogene die Transcortinspiegel im Blut erhöhen und sich damit auch höhere Cortisol-Spiegel finden lassen. In Übereinstimmung mit dieser Interpretation steht auch der Befund, daß die 2 Probandinnen, die nur Gestagen-haltige Verhütungsmittel verwendeten (Probandin Nr. 11 und 13) zu den 4 Frauen gehörten, bei welchen die Plasma-Cortisolwerte bis auf Werte unter 300 nmol/l absanken; von den beiden anderen Frauen wurde - im Widerspruch zu den Einschlußkriterien der Prüfung - keine Einnahme oraler Kontrazeptiva angegeben, so daß sich auch hier der Verdacht erhebt, daß keine exogenen Östrogene zur Anwendung kamen.

Abb. 10

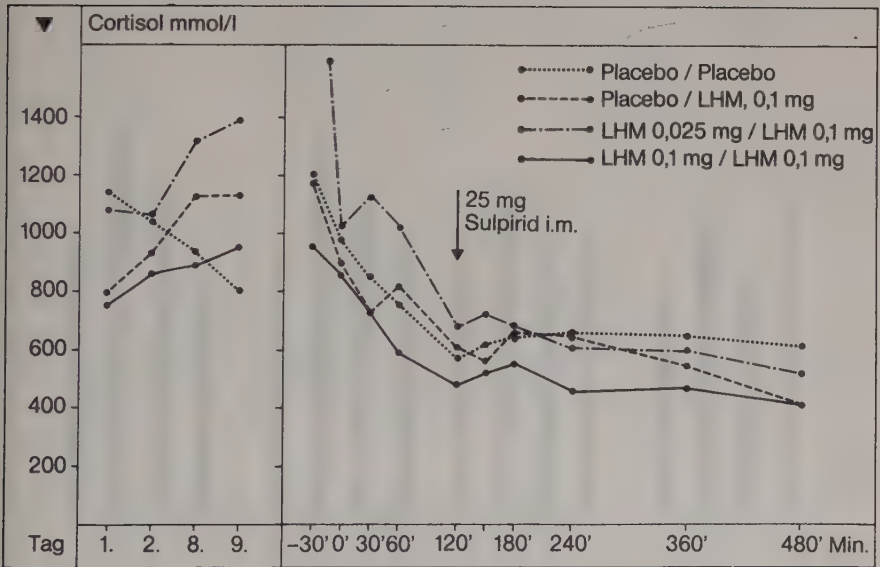
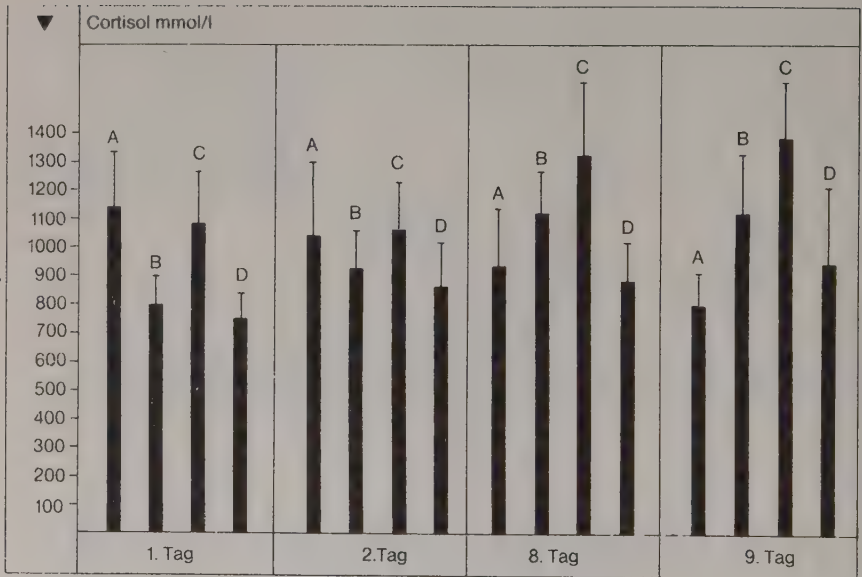


Abb. 11



2.2.2 Zusammenfassung

Am Untersuchungstag fallen bei allen Probandinnen die Cortisolwerte von hohen Ausgangswerten im Verlauf der Testung ab bis zu Werten, die nur noch ungefähr der Hälfte der Ausgangswerte entsprechen (Zeitpunkt 360' und 480'). Dies erfolgt in allen Gruppen unabhängig von der Behandlung mit Lisurid oder Placebo. Die Erklärung hierfür ist die bekannte zirkadiane Rhythmik der Cortisol-Spiegel beim Menschen, wobei in den frühen Morgenstunden sehr hohe Werte auftreten, die im Laufe des Tages langsam abfallen. Möglicherweise kommt hier bei den -30- und 0-Minuten-Werten ebenso wie bei den Meßwerten der Vorbehandlungstage 1, 2, 8 und 9 noch ein gewisser Streß-Effekt hinzu, da bekannt ist, daß die Plasmacortisolspiegel auf Streß hin - wie er mit der Venenpunktion verbunden sein kann - ansteigen. Daß dem Streß-Effekt im Vergleich zur zirkadianen Rhythmik jedoch keine große Bedeutung zukommen kann, ergibt sich daraus, daß die intramuskuläre Injektion von Sulpirid zu keinem nennenswerten Cortisol-Anstieg führt. Ebenso scheint das Auftreten von Nebenwirkungen nicht mit einem besonderen Effekt auf die Cortisol-Spiegel verbunden zu sein.

Als Ergebnis bleibt somit festzustellen, daß weder die chronische noch die einmalige Behandlung mit Lisurid und ebensowenig die Injektion von Sulpirid in den angegebenen Dosierungen einen Einfluß auf die Plasmacortisolspiegel und deren zirkadiane Rhythmik zeigen (vgl. Tab.27-30 und Abb.12)

Tabelle 27

Cortisol-Werte (mmol/l) Gruppe A (Placebo/Placebo)

| | <u>Proband-Nr.</u> | | | | | | $\bar{x}$ |
|----------------------|--------------------|--------|--------|--------|--------|-------|-------------------|
| | 1 | 10 | 12 | 15 | 17 | 22 | |
| Einnahmetag | | | | | | | |
| 1 | 1800.5 | 1237.7 | 1590.2 | 814.0 | 717.0 | 686.2 | 1140.9
+215.51 |
| 2 | 2118.5 | 1354.1 | 739.6 | 972.0 | 788.1 | 290.0 | 1043.7
+281.61 |
| 8 | 674.9 | 1795.1 | 1134.2 | 515.3 | 982.2 | 519.7 | 936.8
+218.90 |
| 9 | 587.6 | 1114.8 | 699.2 | 793.4 | 1134.2 | 488.4 | 803.9
+120.52 |
| Versuchstag | | | | | | | |
| -30' | 1520.2 | 1021.0 | 1021.0 | 1466.3 | 1628.0 | 597.3 | 1209.0
+177.07 |
| 0' | - | - | 775.2 | 1059.8 | 1557.8 | 495.9 | 972.2
+561.30 |
| 30' | 1160.1 | 909.4 | 628.0 | 974.5 | 1059.8 | 380.6 | 852.1
+130.97 |
| 60' | 616.7 | 953.1 | 649.0 | 856.0 | 1192.4 | 308.3 | 762.6
+137.16 |
| 120' | 526.1 | 877.1 | 473.3 | 789.7 | 528.3 | 260.9 | 575.9
+100.19 |
| Sulpirid-Versuchstag | | | | | | | |
| 150' | 506.7 | 826.9 | 391.4 | 797.8 | 781.6 | 408.6 | 618.8
+ 91.72 |
| 180' | 560.1 | 804.3 | 435.6 | 742.8 | 852.8 | 459.3 | 642.5
+ 80.90 |
| 240' | 501.3 | 649.0 | 498.1 | 734.7 | 998.3 | 581.1 | 660.4
+ 84.33 |
| 360' | 618.3 | 526.1 | 519.7 | 904.6 | 885.1 | 470.1 | 654.0
+ 86.18 |
| 480' | 486.2 | 794.6 | 517.5 | 1056.7 | 515.3 | 342.8 | 618.9
+116.17 |

Tabelle 28

Cortisol-Werte (mmol/l) Gruppe B (Placebo/LHM 0.1 mg)

| | <u>Proband-Nr.</u> | | | | | | |
|-------------|--------------------|--------|--------|--------|-------|--------|-------------------|
| | 6 | 7 | 9 | 20 | 21 | 24 | $\bar{x}$ |
| Einnahmetag | | | | | | | |
| 1 | 1163.3 | 778.4 | 694.3 | 393.2 | 998.3 | 459.3 | 747.8
+133.89 |
| 2 | 1109.3 | 1166.5 | 491.6 | 634.5 | 940.1 | 1224.3 | 927.7
+134.8 |
| 8 | 1082.4 | 1401.6 | 720.2 | 1059.8 | 878.7 | 1617.2 | 1126.7
+148.2 |
| 9 | 869.0 | 1030.7 | 742.8 | 1401.6 | 789.7 | 1951.4 | 1130.9
+209.01 |
| Versuchstag | | | | | | | |
| -30' | 1385.4 | 1584.8 | 1121.3 | 723.4 | 757.4 | 1530.9 | 1183.9
+155.5 |
| 0' | | 757.4 | 663.6 | 1063.5 | 613.5 | 1450.1 | 909.6
+174.5 |
| 30' | 978.9 | 506.7 | 552.8 | 717.0 | 584.3 | 991.9 | 721.9
+ 96.50 |
| 60' | 1552.5 | 673.3 | 788.1 | 611.8 | 485.2 | 820.5 | 821.9
+169.06 |
| 120' | 747.7 | 518.6 | 683.0 | 581.1 | 444.2 | 705.6 | 613.4
+ 52.93 |
| Sulpirid- | | | | | | | |
| Versuchstag | | | | | | | |
| 150' | 579.5 | 550.9 | 436.6 | 686.2 | 530.4 | 587.6 | 563.4
+ 36.19 |
| 180' | 665.2 | 469.0 | 522.9 | 878.7 | 544.5 | 924.0 | 667.4
+ 86.22 |
| 240' | 642.6 | 464.7 | 563.3 | 784.9 | 409.7 | 1017.8 | 647.2
+100.61 |
| 360' | 450.7 | 450.7 | 662.0 | 560.1 | 409.7 | 736.4 | 544.9
+ 58.87 |
| 480' | 332.1 | 404.3 | 444.2 | 383.8 | 321.3 | 654.8 | 423.4
+ 54.65 |

Tabelle 29

Cortisol-Werte (nmol/l) Gruppe C (LHM 0.025/0.1 mg)

| | <u>Proband-Nr.</u> | | | | | | $\bar{x}$ |
|----------------------|--------------------|--------|-------|-------|--------|--------|------------------|
| | 3 | 4 | 8 | 13 | 16 | 23 | |
| Einnahmetag | | | | | | | |
| 1 | 1762.7 | 823.7 | 820.5 | 195.1 | 1237.7 | 794.6 | 939.1
+234.0 |
| 2 | 1433.9 | 1076.0 | 610.2 | 200.5 | 1450.1 | 759.0 | 921.6
+219.9 |
| 8 | 2323.4 | 995.1 | 793.0 | 228.6 | 1334.7 | 1179.5 | 1142.4
+310.6 |
| 9 | 1769.1 | 1111.5 | 746.1 | 207.0 | 1541.7 | 1784.3 | 1193.1
+281.5 |
| Versuchstag | | | | | | | |
| -30' | 2609.1 | 1805.9 | 697.6 | 333.1 | 2097.0 | 1897.5 | 1573.4
+390.5 |
| 0' | - | - | 852.8 | 230.7 | 1466.3 | 773.6 | 1030.9
+219.1 |
| 30' | 1924.5 | 1011.3 | 636.1 | 222.1 | 1460.9 | 607.0 | 977.0
+279.7 |
| 60' | 1999.9 | 755.8 | 637.7 | 161.2 | 1224.8 | 553.6 | 888.8
+287.8 |
| 120' | 817.2 | 791.3 | 576.3 | 189.8 | 859.3 | 430.2 | 610.7
+118.0 |
| Sulpirid-Versuchstag | | | | | | | |
| 150' | 911.0 | 584.3 | 405.5 | 179.0 | 1095.4 | 679.8 | 642.5
+148.7 |
| 180' | 856.0 | 603.8 | 452.8 | 243.7 | 949.8 | 619.9 | 620.9
+115.6 |
| 240' | 674.9 | 615.1 | 325.1 | 250.1 | 885.1 | 571.4 | 553.6
+104.5 |
| 360' | 645.8 | 653.9 | 451.7 | 258.8 | 652.3 | 608.6 | 545.2
+ 71.6 |
| 480' | 631.2 | 533.1 | 472.2 | 105.7 | 526.1 | 439.9 | 451.4
+ 81.2 |

Tabelle 30

Cortisol-Werte (nmol/l) Gruppe D (LHM 0.1/0.1 mg)

| | <u>Proband-Nr.</u> | | | | | | $\bar{x}$ |
|--------------------------|--------------------|-------|-------|--------|--------|--------|------------------|
| | 2 | 5 | 11 | 14 | 18 | 19 | |
| Einnahmetag | | | | | | | |
| 1 | 444.2 | 596.7 | 846.3 | 645.8 | 906.2 | 1066.3 | 750.9
+102.29 |
| 2 | 458.2 | 781.6 | 629.6 | 650.7 | 1289.4 | 1367.1 | 862.8
+168.4 |
| 8 | 805.9 | 632.9 | 598.9 | 728.3 | 1428.5 | 1118.0 | 885.4
+132.4 |
| 9 | 595.7 | 704.0 | 589.2 | 665.2 | 894.8 | 2253.3 | 950.4
+289.8 |
| Versuchstag | | | | | | | |
| -30' | 856.0 | 856.0 | 940.1 | 883.5 | 933.7 | 1263.6 | 955.5
+ 69.5 |
| 0' | - | - | 830.2 | 744.5 | 799.4 | 1072.7 | 861.7
+ 83.8 |
| 30' | 634.5 | 731.5 | 636.1 | 728.3 | 750.9 | 907.8 | 731.5
+ 44.7 |
| 60' | 506.7 | 536.9 | 605.4 | 619.9 | 558.5 | 734.7 | 593.7
+ 36.19 |
| 120' | 426.9 | 571.7 | 464.7 | 472.2 | | 484.1 | 483.9
+ 26.71 |
| Sulpirid-
Versuchstag | | | | | | | |
| 150' | 700.8 | 333.1 | 409.7 | 450.7 | 476.5 | 752.5 | 520.6
+ 82.3 |
| 180' | 652.3 | 347.1 | 361.2 | 434.5 | 341.8 | 1173.0 | 551.7
+143.9 |
| 240' | 875.8 | 291.1 | 327.8 | 491.6 | 303.0 | 508.9 | 466.4
+ 99.3 |
| 360' | 886.8 | 222.1 | 296.5 | 497.05 | 530.4 | 396.8 | 471.6
+104.9 |
| 480' | 615.1 | 286.8 | 329.9 | 355.8 | 500.3 | 405.4 | 415.6
+ 54.62 |

Tabelle 31

Cortisol (mmol/l) - Einnahmetage im Verhältnis zum Zyklus

Gruppe A (Placebo)

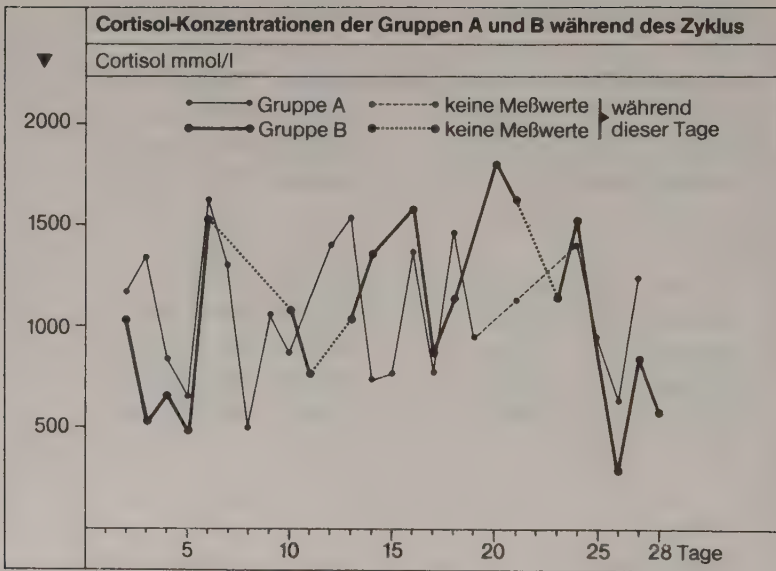
| | | | |
|------------|---------------|------------|---------------|
| 1) 20.Tag | 1800.5 mmol/l | 15) 24.Tag | 814.0 mmol/l |
| 21.Tag | 2118.5 mmol/l | 25.Tag | 972.0 mmol/l |
| 27.Tag | 674.9 mmol/l | 3.Tag | 515.3 mmol/l |
| 28.Tag | 587.6 mmol/l | 4.Tag | 793.4 mmol/l |
| 6.Tag | 1520.2 mmol/l | 10.Tag | 1466.3 mmol/l |
| 10) 13.Tag | 1237.7 mmol/l | 17) 10.Tag | 717.0 mmol/l |
| 14.Tag | 1354.1 mmol/l | 11.Tag | 788.1 mmol/l |
| 20.Tag | 1795.1 mmol/l | 17.Tag | 982.2 mmol/l |
| 21.Tag | 1114.8 mmol/l | 18.Tag | 1134.2 mmol/l |
| 27.Tag | 1021.0 mmol/l | 24.Tag | 1628.0 mmol/l |
| 12) 16.Tag | 1590.2 mmol/l | 22) 25.Tag | 686.2 mmol/l |
| 17.Tag | 739.6 mmol/l | 26.Tag | 290.0 mmol/l |
| 23.Tag | 1134.2 mmol/l | 4.Tag | 519.7 mmol/l |
| 24.Tag | 699.2 mmol/l | 5.Tag | 488.4 mmol/l |
| 2.Tag | 1021.0 mmol/l | 13.Tag | 597.3 mmol/l |

Tabelle 32

Cortisol (mmol/l) - Einnahmetage im Verhältnis zum Zyklus
Gruppe B (Placebo)

| | | | | | | | |
|----|--------|--------|--------|-----|--------|--------|--------|
| 6) | 2.Tag | 1163.3 | mmol/l | 20) | 4.Tag | 393.2 | mmol/l |
| | 3.Tag | 1109.3 | mmol/l | | 5.Tag | 634.5 | mmol/l |
| | 9.Tag | 1082.4 | mmol/l | | 11.Tag | 1059.8 | mmol/l |
| | 10.Tag | 869.0 | mmol/l | | 12.Tag | 1401.6 | mmol/l |
| | 16.Tag | 1385.4 | mmol/l | | 18.Tag | 723.4 | mmol/l |
| 7) | 17.Tag | 778.4 | mmol/l | 21) | 18.Tag | 998.3 | mmol/l |
| | 18.Tag | 1166.5 | mmol/l | | 19.Tag | 940.1 | mmol/l |
| | 24.Tag | 1401.6 | mmol/l | | 25.Tag | 878.7 | mmol/l |
| | 25.Tag | 1030.7 | mmol/l | | 26.Tag | 789.7 | mmol/l |
| | 3.Tag | 1584.8 | mmol/l | | 4.Tag | 754.4 | mmol/l |
| 9) | 7.Tag | 694.3 | mmol/l | 24) | 26.Tag | 459.3 | mmol/l |
| | 8.Tag | 491.6 | mmol/l | | 27.Tag | 1224.3 | mmol/l |
| | 14.Tag | 720.2 | mmol/l | | 6.Tag | 1617.2 | mmol/l |
| | 15.Tag | 742.8 | mmol/l | | 7.Tag | 1951.5 | mmol/l |
| | 21.Tag | 1121.3 | mmol/l | | 13.Tag | 1530.9 | mmol/l |

Abb. 12



2.3 Serum-Wachstumshormon-Konzentrationen

2.3.1 Vorwerte und Werte am Testtag

Die Ergebnisse der Bestimmung von Wachstumshorm im Serum findet sich in den Tabellen 33-36 sowie in der Abbildung 13.

Tabelle 33

hGH-Werte (ng/ml) Gruppe A (Placebo/Placebo)

| | Proband-Nr. | | | | | | |
|-------------|-------------|------|------|------|-----|-----|--------------------------|
| | 1 | 10 | 12 | 15 | 17 | 22 | $\bar{x} \pm \text{SEM}$ |
| Einnahmetag | | | | | | | |
| 1 | 1.1 | 17.0 | 15.9 | 11.3 | 1.2 | 2.5 | 8.17+3.34 |
| 2 | 1.7 | 7.2 | 5.1 | 1.1 | 0.7 | 0.8 | 2.77+1.22 |
| 8 | 1.4 | 3.3 | 2.7 | 0.7 | 1.4 | 0.5 | 1.67+0.50 |
| 9 | 2.1 | 4.9 | 15.0 | 16.0 | 0.8 | 0.4 | 6.53+3.19 |
| Versuchstag | | | | | | | |
| -30' | 6.2 | 1.8 | 10.7 | 17.2 | 8.4 | 0.6 | 7.48+2.73 |
| 0' | - | - | 4.5 | 7.5 | 3.2 | 0.5 | 3.93+1.68 |
| 30' | 5.6 | 1.2 | 1.0 | 2.8 | 1.0 | 0.3 | 1.98+0.87 |
| 60' | 1.9 | 0.9 | 0.9 | 1.0 | 0.9 | 0.5 | 1.02+0.21 |
| 120' | 0.7 | 0.9 | 0.9 | 1.4 | 0.5 | 0.4 | 0.80+0.36 |
| Sulpirid- | | | | | | | |
| Versuchstag | | | | | | | |
| 150' | 0.8 | 13.0 | 17.2 | 6.3 | 0.7 | 4.4 | 7.07+3.00 |
| 180' | 0.6 | 8.7 | 9.6 | 1.8 | 0.6 | 2.2 | 3.92+1.68 |
| 240' | 0.4 | 1.3 | 0.8 | 1.8 | 9.4 | 0.8 | 2.42+1.55 |
| 360' | 0.6 | 0.8 | 0.7 | 1.0 | 0.6 | 0.6 | 0.72+0.07 |
| 480' | | | | | | | |

Tabelle 34

hGH-Werte (ng/ml Gruppe B (Placebo/LHM 0.1 mg))

| | Proband-Nr. | | | | | | $\bar{x} \pm \text{SEM}$ |
|--------------------------|-------------|------|------|------|------|-----|--------------------------|
| | 6 | 7 | 9 | 20 | 21 | 24 | |
| Einnahmetag | | | | | | | |
| 1 | 3.8 | 3.1 | 9.3 | 2.1 | 10.4 | 2.9 | 5.27 $\pm$ 1.61 |
| 2 | 4.9 | 1.5 | 17.6 | 0.7 | 9.2 | 1.2 | 5.85 $\pm$ 2.95 |
| 8 | 2.2 | 4.5 | 17.5 | 0.6 | 2.3 | 2.1 | 4.87 $\pm$ 2.82 |
| 9 | 1.1 | 8.4 | 5.4 | 0.6 | 1.8 | 1.7 | 3.17 $\pm$ 1.37 |
| Versuchstag | | | | | | | |
| -30' | 4.0 | 7.7 | 40.6 | 1.1 | 1.4 | 1.9 | 9.45 $\pm$ 6.91 |
| 0' | - | 13.2 | 24.3 | 12.7 | 1.1 | 1.9 | 10.64 $\pm$ 4.77 |
| 30' | 1.5 | 2.2 | 13.3 | 2.4 | 0.5 | 1.2 | 3.52 $\pm$ 2.17 |
| 60' | 0.9 | 1.0 | 3.2 | 0.9 | 0.5 | 1.4 | 1.32 $\pm$ 0.43 |
| 120' | 0.5 | 0.7 | 1.1 | 0.5 | 0.7 | 4.1 | 1.27 $\pm$ 0.63 |
| Sulpirid-
Versuchstag | | | | | | | |
| 150' | 0.6 | 0.6 | 10.0 | 14.0 | 6.4 | 1.9 | 5.58 $\pm$ 2.48 |
| 180' | 0.5 | 2.0 | 13.0 | 7.6 | 6.4 | 0.9 | 5.07 $\pm$ 2.18 |
| 240' | 0.7 | 0.5 | 1.6 | 1.3 | 1.4 | 4.2 | 1.62 $\pm$ 0.60 |
| 360' | 0.6 | 1.0 | 2.3 | 0.7 | 0.5 | 2.8 | 1.32 $\pm$ 0.44 |
| 480' | 0.9 | 2.3 | 0.5 | 0.4 | 1.3 | 3.9 | 1.55 $\pm$ 0.60 |

Tabelle 35

hGH-Werte (ng/ml) Gruppe C (LHM 0.025/0.1 mg)

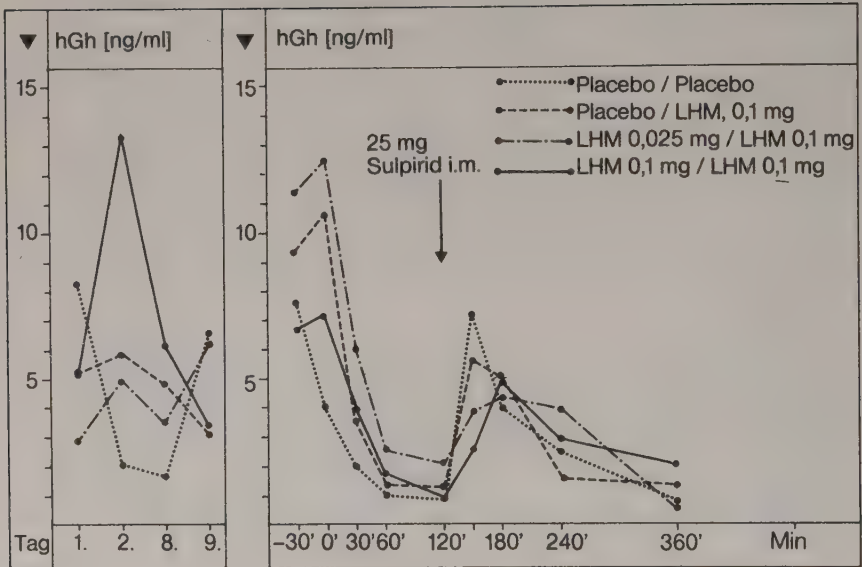
| <u>Proband-Nr.</u> | | | | | | | |
|--------------------|------|------|------|------|------|------|--------------------------|
| | 3 | 4 | 8 | 13 | 16 | 23 | $\bar{x} \pm \text{SEM}$ |
| Einnahmetag | | | | | | | |
| 1 | 1.1 | 3.5 | 4.8 | 1.4 | 5.5 | 1.1 | 2.90 <u>±</u> 0.88 |
| 2 | 12.5 | 1.1 | 9.4 | 1.7 | 3.5 | 1.6 | 4.97 <u>±</u> 2.15 |
| 8 | 4.0 | 4.2 | 5.3 | 5.0 | 0.7 | 2.8 | 3.67 <u>±</u> 0.76 |
| 9 | 10.2 | 1.8 | 9.6 | 1.8 | 13.8 | 0.7 | 6.32 <u>±</u> 2.48 |
| Versuchstag | | | | | | | |
| -30' | 23.3 | 6.3 | 16.3 | 0.7 | 4.8 | 17.4 | 11.47 <u>±</u> 3.93 |
| 0' | - | - | 8.8 | 17.0 | 11.2 | 13.2 | 12.55 <u>±</u> 2.45 |
| 30' | 3.5 | 3.3 | 1.9 | 8.1 | 15.5 | 4.0 | 6.05 <u>±</u> 2.27 |
| 60' | 1.4 | 0.6 | 1.0 | 2.7 | 8.6 | 0.9 | 2.53 <u>±</u> 1.37 |
| 120' | 0.8 | 0.7 | 1.3 | 0.8 | 5.9 | 2.8 | 2.05 <u>±</u> 0.91 |
| Sulpirid- | | | | | | | |
| Versuchstag | | | | | | | |
| 150' | 1.4 | 3.1 | 1.7 | 4.3 | 2.8 | 9.8 | 3.85 <u>±</u> 1.38 |
| 180' | 1.7 | 11.2 | 4.9 | 2.4 | 0.9 | 4.7 | 4.30 <u>±</u> 1.67 |
| 240' | 8.4 | 6.9 | 0.8 | 0.6 | 0.4 | 6.7 | 3.97 <u>±</u> 1.67 |
| 360' | 0.8 | 0.6 | 0.8 | 0.3 | 0.7 | 0.5 | 0.62 <u>±</u> 0.09 |
| 480' | 0.8 | 0.4 | 0.9 | 0.3 | 3.3 | 2.6 | 1.38 <u>±</u> 0.56 |

Tabelle 36

hGH-Werte (ng/ml) Gruppe D (LHM 0.1/0.1 mg)

| | Proband-Nr. | | | | | | $\bar{x} \pm \text{SEM}$ |
|----------------------|-------------|-----|------|------|-----|------|--------------------------|
| | 2 | 5 | 11 | 14 | 18 | 19 | |
| Einnahmetag | | | | | | | |
| 1 | 1.2 | 0.6 | 0.4 | 22.3 | 4.3 | 2.2 | 5.17 $\pm$ 3.81 |
| 2 | 22.3 | 0.3 | 14.5 | 20.3 | 8.5 | 14.3 | 13.37 $\pm$ 3.60 |
| 8 | 0.9 | 0.8 | 13.4 | 7.6 | 8.9 | 5.4 | 6.17 $\pm$ 2.18 |
| 9 | 0.6 | 0.3 | 15.0 | 2.4 | 1.2 | 0.8 | 3.38 $\pm$ 2.57 |
| Versuchstag | | | | | | | |
| -30' | 27.7 | 0.5 | 6.9 | 0.9 | 1.7 | 2.7 | 6.73 $\pm$ 4.71 |
| 0' | - | - | 8.1 | 13.3 | 3.4 | 4.1 | 7.23 $\pm$ 2.63 |
| 30' | 9.8 | 0.7 | 6.2 | 4.8 | 1.3 | 1.1 | 3.98 $\pm$ 1.62 |
| 60' | 2.9 | 0.5 | 5.2 | 0.8 | 0.6 | 0.7 | 1.78 $\pm$ 0.85 |
| 120' | 1.1 | 0.7 | 1.2 | 0.5 | 1.3 | 0.7 | 0.92 $\pm$ 0.15 |
| Sulpirid-Versuchstag | | | | | | | |
| 150' | 5.8 | 0.7 | 0.8 | 6.2 | 0.8 | 0.9 | 2.53 $\pm$ 1.20 |
| 180' | 10.0 | 0.6 | 0.6 | 17.2 | 0.4 | 1.0 | 4.97 $\pm$ 3.16 |
| 240' | 7.4 | 0.7 | 0.7 | 7.5 | 0.5 | 0.6 | 2.90 $\pm$ 1.58 |
| 360' | 6.3 | 0.6 | 1.2 | 2.8 | 0.3 | 0.7 | 1.98 $\pm$ 1.03 |
| 480' | | | | | | | |

Abb. 13



2.3.2 Zusammenfassung

Bei der Betrachtung der Meßwerte fällt auf, daß sich die Serum-GH-Konzentrationen in der Mehrzahl der Fälle erwartungsgemäß in einem sehr niederen Bereich befinden (unter 2 ng/ml), daß aber immer wieder auch deutlich höhere Meßwerte auftraten (bis zu 27 ng/ml im Extremfall). Diese 'spikes' lassen sich keinem bestimmten Versuchstag oder einer besonderen Situation zuordnen, sondern scheinen zufällig verteilt zu sein. Eine Ausnahme bildet lediglich der eigentliche Untersuchungstag (15. Tag), wo sich sowohl zu Untersuchungsbeginn (-30', 0 und 30') sowie beim ersten Meßwert nach der Injektion von Sulpirid bei zahlreichen Probandinnen eine deutliche Erhöhung der Wachstumshormonspiegel zeigt. Alle diese Befunde lassen jedoch keine gerichtete Auswirkung der verschiedenen Behandlungen erkennen. Insgesamt sprechen diese Befunde somit dafür, daß sich bei einzelnen Probandinnen verschiedene Formen von 'Stress' als Erhöhung der normalen GH-Spiegel auswirkten, ohne daß dies durch Lisurid beeinflußt wurde. Auch die nach der Injektion von Sulpirid feststellbare Erhöhung der Mittelwerte ist am wahrscheinlichsten als Stress-Effekt zu interpretieren, zumal andere Untersucher keine pharmakologische Wirkung von Sulpirid auf die GH-Sekretion beim Menschen gefunden haben.

IV ERGEBNISSE DER ZWEITEN STUDIE

1. Herz-Kreislaufuntersuchungen und sonstige Wirkungen

Wie in der ersten Studie finden sich auch hier in einer detaillierten Analyse des Blutdrucks (systolisch und diastolisch) und der Herzfrequenz keine relevanten, auf die Behandlung zurückzuführenden Unterschiede (s.Tab.37-39). Ebenso ergaben die Nachuntersuchungen in Obereinstimmung mit der ersten Studie mit höherer Dosierung keine Hinweise auf pathologische Veränderungen (Daten nicht dargestellt).

Tabelle 37

Kreislaufwerte Lisurid

| Proband
Nr. | 0' | 60' | 120' | 180' | 240' | 360' |
|----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 1 | 100/60
76 | 100/60
78 | 100/70
76 | 95/60
74 | 110/80
80 | 100/75
80 |
| 4 | 120/70
64 | 110/70
56 | 100/60
60 | 100/70
60 | 105/65
68 | 110/70
64 |
| 11 | 100/70
68 | 100/65
68 | 100/70
70 | 95/65
70 | 110/65
82 | 110/70
84 |
| 13 | 90/60
72 | 90/60
76 | 100/60
76 | 90/60
76 | 90/70
80 | 90/60
78 |
| 14 | 90/55
70 | 90/60
70 | 100/60
72 | 90/65
74 | 110/70
80 | 100/65
72 |
| 15 | 90/55
78 | 90/65
72 | 90/70
76 | 90/50
84 | 90/55
92 | 90/60
80 |

Tabelle 37a

Gruppe A - Lisurid

| Proband | Abweichung vom Ausgangswert |
|---------|-----------------------------|
| 1 | 5.00 % - |
| 2 | 16.70 % - |
| 3 | 5.00 % - |
| 4 | 0 % - |
| 5 | 22.22 % - |
| 6 | 0 % - |

Bei 3 Probanden kam es innerhalb der ersten 3 Stunden zu einem systolischen Blutdruckabfall um durchschnittlich 8.90 %.

Bei 2 Probanden trat keinerlei Veränderung des Blutdrucks auf.

Bei einem Proband kam es zu einem systolischen Blutdruckanstieg um 22.22 %.

Tabelle 38

Kreislaufwerte Dihydroergotoxin

| Proband
Nr. | 0' | 60' | 120' | 180' | 240' | 360' |
|----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 5 | - | 90/60
66 | 95/65
62 | 100/70
64 | 90/60
70 | 110/65
65 |
| 7 | 110/85
62 | 110/80
60 | 110/90
62 | 110/90
70 | 105/80
72 | 100/80
76 |
| 8 | 110/60
56 | - | 100/60
56 | - | - | - |
| 12 | 135/90
94 | 120/80
76 | 120/80
74 | 130/90
76 | 115/70
76 | 130/85
80 |
| 17 | 95/55
66 | 90/60
66 | 90/60
64 | 90/55
68 | 100/60
72 | 110/70
72 |
| 18 | 110/60
68 | 100/60
60 | 100/60
62 | 100/60
70 | 105/70
72 | 110/75
68 |

Tabelle 38a

Gruppe B - Dihydroergotoxin

| Proband | Abweichung vom Ausgangswert |
|---------|-----------------------------|
|---------|-----------------------------|

| | |
|---|-----------|
| 1 | 22.22 % + |
| 2 | 9.10 % - |
| 3 | 0 % + |
| 4 | 14.82 % - |
| 5 | 15.79 % + |
| 6 | 9.10 % - |

Bei 3 Probanden kam es zu einem systolischen Blutdruckabfall um durchschnittlich 11 %.

Bei einem Probanden gab es keine verwertbaren Meßergebnisse.

Bei 2 Probanden kam es sogar zu einem erheblichen Blutdruckanstieg um 19 %.

Tabelle 39

Kreislaufwerte Placebo

| Proband
Nr. | 0' | 60' | 120' | 180' | 240' | 360' |
|----------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 2 | 105/60
68 | 100/70
64 | 100/70
60 | 105/70
66 | 110/70
80 | 95/60
72 |
| 3 | 90/60
72 | 100/70
74 | 100/70
74 | 95/60
74 | 100/65
72 | 100/70
68 |
| 6 | - | 90/60
72 | 95/65
70 | 90/65
64 | 105/80
66 | 95/65
56 |
| 9 | 115/85
74 | 105/80
66 | 110/80
72 | 110/85
70 | 105/80
72 | 100/55
70 |
| 10 | 100/60
68 | 90/60
66 | 110/70
70 | 95/60
64 | 100/60
64 | 100/80
68 |
| 16 | 105/70
66 | 95/60
64 | 100/70
64 | 115/70
68 | 120/75
84 | 110/80
82 |

Tabelle 39a

Gruppe C - Placebo

| Proband | Abweichung vom Ausgangswert |
|---------|-----------------------------|
| 1 | 9.53 % - |
| 2 | 11.11 % + |
| 3 | 16.67 % + |
| 4 | 13.05 % - |
| 5 | 10.00 % - |
| 6 | 9.53 % - |

Bei 4 Probanden kam es bereits nach 1 Stunde zu einem systolischen Blutdruckabfall um durchschnittlich 10.52 %.

Bei 2 Probanden trat ein Anstieg des systolischen Blutdrucks um durchschnittlich 13.89 % auf.

Abb. 14

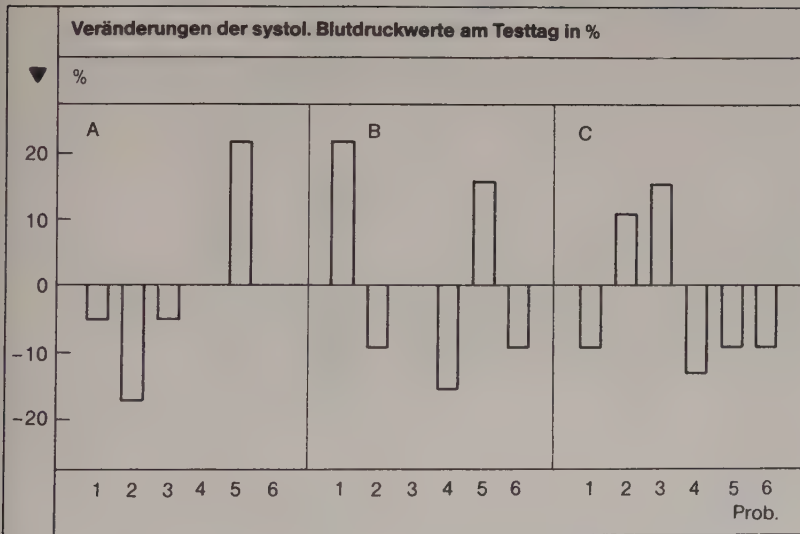
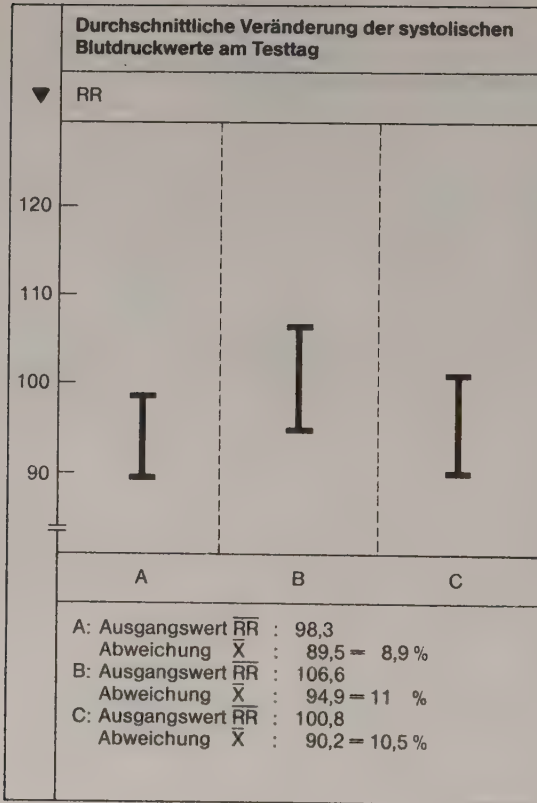


Abb. 15



2. Kontrazeptionsmethoden

Tabelle 40

| | Nr. | Handelsnahme | Östrogentyp | mg | Progestagentyp | mg |
|------------------------------|-----|-------------------|------------------|-------|------------------|-------|
| A =
Lisurid | 1 | Microgynon | Athinylöstradiol | 0.03 | D-Norgestrel | 0.25 |
| | 4 | Neogynon 21 | Athinylöstradiol | 0.05 | D-Norgestrel | 0.25 |
| | 11 | Diane | Athinylöstradiol | 0.05 | Cyproteronacetat | 2.0 |
| | 13 | Microgynon | Athinylöstradiol | 0.03 | D-Norgestrel | 0.15 |
| | 14 | Ovysmen 1/35 | Athinylöstradiol | 0.035 | Norethisteron | 1.0 |
| B =
Dihydro-
ergotoxin | 5 | Ortho-Novum | Mestranol | 0.1 | Norethisteron | 2.0 |
| | 7 | Ediwal 21 | Athinylöstradiol | 0.05 | D-Norgestrel | 0.125 |
| | 8 | Microgynon | Athinylöstradiol | 0.03 | D-Norgestrel | 0.15 |
| | 12 | Anacyclin | Athinylöstradiol | 0.05 | Lynestrenol | 1.0 |
| | 17 | Neogynon 21 | Athinylöstradiol | 0.05 | D-Norgestrel | 0.25 |
| | 18 | Microgynon | Athinylöstradiol | 0.03 | D-Norgestrel | 0.15 |
| | | | | | | |
| C =
Placebo | 2 | Neogynon 21 | Athinylöstradiol | 0.05 | D-Norgestrel | 0.25 |
| | 3 | Neogynon 21 | Athinylöstradiol | 0.05 | D-Norgestrel | 0.25 |
| | 6 | Microgynon | Athinylöstradiol | 0.03 | D-Norgestrel | 0.15 |
| | 9 | Microgynon | Athinylöstradiol | 0.03 | D-Norgestrel | 0.15 |
| | 10 | Stediril D 30/150 | Athinylöstradiol | 0.15 | D-Norgestrel | 0.05 |
| | 16 | Sequilar | Athinylöstradiol | 0.05 | D-Norgestrel | 0.05 |

3. Serumprolaktinkonzentration

Die zu Behandlungsbeginn gemessenen Serumprolaktinspiegel zeigen keine Unterschiede zwischen den drei Behandlungsgruppen und ebenso läßt sich auch unter der Behandlung bis zum 9.Tag kein relevanter Unterschied zur Placebo-behandlung oder zum Ausgangswert feststellen (s.Tab.40-42). Am Untersuchungstag (15.Tag) liegen die Ausgangswerte (-30' und 0') bei Dihydroergotoxin und vor allem bei Lisurid deutlich unter den Placebowerten, doch sind auch diese Unterschiede nicht signifikant. Die Stimulation mit Sulpirid ergibt einen raschen und sehr ausgeprägten Prolaktinanstieg in der Kontrollgruppe, der mit den Ergebnissen der ersten Studie gut vergleichbar ist und damit auch die gute Reproduzierbarkeit dieses Tests bestätigt. Wie in der ersten Studie sind auch hier nach 4 Stunden die Ausgangswerte noch nicht wieder erreicht (s.Abb.16). Dieser Prolaktinanstieg ist in den mit Lisurid bzw. Dihydroergotoxin vorbehandelten Gruppen deutlich abgeschwächt, und zwar in etwa vergleichbarem Ausmaß, d.h. nach 30 Minuten liegt der maximale Wert in der Lisuridgruppe bei ca. 50% des Kontrollwerts, der der Dihydroergotoxingruppe bei ca. 70%. Nach 90 Minuten entspricht der Mittelwert der Dihydroergotoxingruppe wieder dem der Kontrollgruppe, während dies bei der Lisuridgruppe erst nach 3 Stunden der Fall ist.

Obwohl diese Unterschiede relativ deutlich sind und in ihrer Tendenz auch den Erwartungen entsprechen, sind sie jedoch bei einem Vergleich der Flächen unter der Kurve vom Zeitraum 0-360 Minuten nicht signifikant. Dies beruht zweifellos auch auf der durch die geringe Fallzahl bedingten Trennschärfe sowie auf der Einbeziehung des gesamten Zeitraums nach der Behandlung mit Sulpirid in die Analyse.

Tabelle 41

H-PRL (ng/ml) Lisurid

| | <u>Proband-Nr.</u> | | | | | | $\bar{x} \pm \text{SEM}$ |
|-------------|--------------------|------|------|-------|------|-------|--------------------------|
| | 1 | 4 | 11 | 13 | 14 | 15 | |
| Einnahmetag | | | | | | | |
| 1 | 4.5 | 10.1 | 10.3 | 5.8 | 5.9 | 9.5 | 7.7 $\pm$ 8.6 |
| 2 | 3.0 | 8.2 | 12.0 | 13.4 | 5.6 | 9.0 | 8.5 $\pm$ 3.9 |
| 3 | 3.4 | 8.0 | 7.0 | 15.8 | 5.9 | 8.9 | 8.2 $\pm$ 4.2 |
| 8 | 4.2 | 9.1 | 12.6 | 4.0 | 7.4 | 5.4 | 7.8 $\pm$ 3.3 |
| 9 | 8.0 | 7.4 | 11.4 | 5.4 | 8.9 | 9.6 | 9.5 $\pm$ 2.0 |
| <u>15</u> | | | | | | | |
| 30' | 3.8 | 8.7 | 11.3 | 4.8 | 6.7 | 5.6 | 6.8 $\pm$ 2.8 |
| 0' | 4.3 | 5.2 | 5.7 | 4.8 | 6.0 | 4.7 | 5.8 $\pm$ 2.0 |
| 15' | 40.6 | 31.7 | 31.8 | 97.8 | 16.5 | 90.0 | 51.4 $\pm$ 33.9 |
| 30' | 56.3 | 40.6 | 43.0 | 116.4 | 45.2 | 109.7 | 68.6 $\pm$ 35.1 |
| 45' | 67.5 | 44.6 | 48.7 | 134.2 | 53.0 | 106.6 | 75.8 $\pm$ 36.5 |
| 60' | 56.0 | 40.9 | 49.6 | 129.1 | 54.9 | 80.3 | 68.5 $\pm$ 32.5 |
| 90' | 44.7 | 36.2 | 47.0 | 110.0 | 61.6 | 57.5 | 59.5 $\pm$ 26.4 |
| 120' | 42.4 | 34.2 | 47.3 | 114.4 | 72.5 | 54.8 | 60.9 $\pm$ 29.2 |
| 150' | 37.2 | 35.5 | 47.0 | 102.8 | 67.0 | 51.8 | 56.9 $\pm$ 25.2 |
| 180' | 36.1 | 29.4 | 48.1 | 87.6 | 70.5 | 45.4 | 52.9 $\pm$ 22.0 |
| 240' | 29.5 | 27.3 | 40.7 | 69.4 | 78.4 | 41.7 | 47.8 $\pm$ 21.2 |
| 360' | 22.1 | 23.1 | 35.1 | 50.1 | 53.1 | 34.5 | 36.3 $\pm$ 13.1 |

Tabelle 42

H-PRL (ng/ml) Hydergin

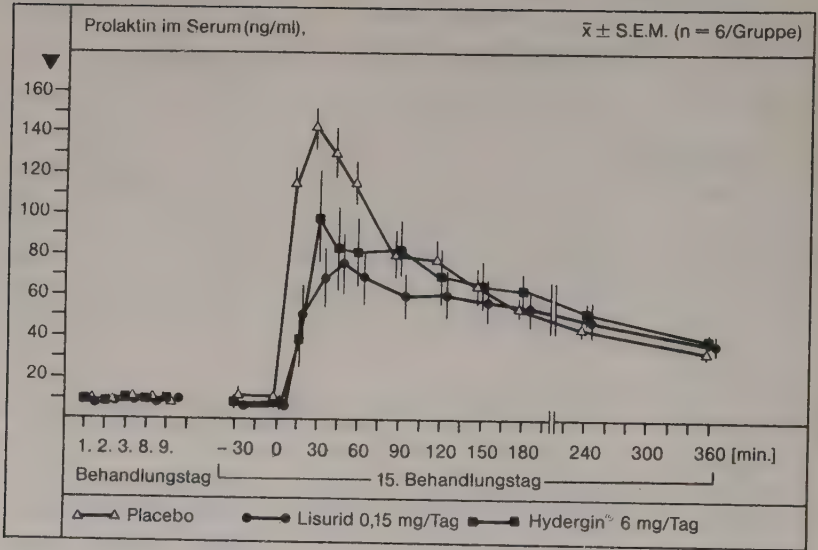
| | Proband-Nr. | | | | | | $\bar{x} \pm \text{SEM}$ |
|-------------|-------------|-------|------|------|---------|------|--------------------------|
| | 5 | 7 | 8 | 12 | 17 | 18 | |
| Einnahmetag | | | | | | | |
| 1 | 7.2 | 16.4 | 9.4 | 15.5 | 6.6 | 8.2 | 10.6 $\pm$ 4.3 |
| 2 | 7.9 | 13.8 | 6.8 | 6.2 | 6.0 | 8.0 | 8.1 $\pm$ 2.9 |
| 3 | 5.0 | 24.2 | 6.5 | 8.2 | 7.0 | 6.4 | 9.6 $\pm$ 7.3 |
| 8 | 11.0 | 6.3 | 11.4 | 7.7 | 6.2 | 11.7 | 9.1 $\pm$ 2.6 |
| 9 | 10.9 | 14.6 | 6.9 | 5.9 | 7.1 | 11.3 | 9.5 $\pm$ 3.4 |
| <u>15</u> | | | | | | | |
| 30' | 7.2 | 8.6 | 7.1 | 7.8 | 5.3 | 7.3 | 7.2 $\pm$ 1.1 |
| 0' | 8.1 | 7.7 | 5.8 | 6.5 | 4.8 | 7.2 | 6.7 $\pm$ 1.2 |
| 15' | 88.8 | 67.3 | 9.3 | 10.8 | 22.6 | 32.3 | 38.5 $\pm$ 32.5 |
| 30' | 128.4 | 125.3 | - | 26.6 | 156.6 w | 50.5 | 97.5 $\pm$ 55.8 |
| 45' | 150.8 | 117.8 | - | 40.3 | 48.8 | 52.6 | 82.9 $\pm$ 48.7 |
| 60' | 141.1 | 104.6 | - | 48.4 | 54.8 | 55.5 | 80.9 $\pm$ 40.5 |
| 90' | 145.3 | 98.5 | 74.6 | 53.8 | 57.0 | 59.5 | 81.5 $\pm$ 35.4 |
| 120' | 123.3 | 94.8 | 30.6 | 49.5 | 57.0 | 57.8 | 68.8 $\pm$ 33.9 |
| 150' | 108.4 | 92.3 | 29.1 | 44.5 | 56.4 | 56.9 | 64.6 $\pm$ 29.9 |
| 180' | 85.6 | 82.0 | - | 41.9 | 49.8 | 52.3 | 62.3 $\pm$ 20.0 |
| 240' | 67.3 | 60.0 | - | 33.4 | 47.5 | 44.8 | 50.6 $\pm$ 13.3 |
| 360' | 48.8 | 45.2 | - | 25.5 | 34.5 | 33.2 | 37.4 $\pm$ 9.5 |

Tabelle 43

H-PRL (ng/ml) Placebo

| | Proband-Nr. | | | | | | |
|-------------|-------------|-------|-------|-------|-------|-------|--------------------------|
| | 2 | 3 | 6 | 9 | 10 | 16 | $\bar{x} \pm \text{SEM}$ |
| Einnahmetag | | | | | | | |
| 1 | 8.4 | 16.9 | 6.3 | 12.9 | 6.6 | 6.6 | 9.6 $\pm$ 4.3 |
| 2 | 8.0 | 8.3 | 6.6 | 14.3 | 5.5 | 4.9 | 7.9 $\pm$ 3.4 |
| 3 | 8.8 | 11.7 | 6.8 | 10.5 | 9.3 | 14.1 | 10.2 $\pm$ 2.5 |
| 8 | 5.7 | 7.7 | 7.1 | 15.1 | 11.1 | 8.1 | 9.1 $\pm$ 3.4 |
| 9 | 4.0 | 9.1 | 5.4 | 9.5 | 9.3 | 4.7 | 7.0 $\pm$ 2.6 |
| <u>15</u> | | | | | | | |
| 30' | 6.9 | 30.9 | 6.6 | 9.9 | 8.1 | 2.9 | 10.9 $\pm$ 10.1 |
| 0' | 7.0 | 17.2 | 6.8 | 8.8 | 9.5 | 5.4 | 9.1 $\pm$ 4.2 |
| 15' | 90.6 | 147.2 | 117.7 | 92.7 | 98.1 | 134.2 | 113.4 $\pm$ 23.6 |
| 30' | 132.5 | 177.9 | 132.8 | 109.5 | 162.0 | 134.5 | 141.5 $\pm$ 24.4 |
| 45' | 114.1 | 180.0 | 122.8 | 94.0 | 118.9 | 150.0 | 130.0 $\pm$ 30.4 |
| 60' | 101.7 | 143.3 | 95.6 | 96.0 | 102.7 | 153.9 | 115.5 $\pm$ 26.0 |
| 90' | 66.9 | 105.5 | 90.5 | 33.7 | 72.1 | 119.7 | 79.7 $\pm$ 30.3 |
| 120' | 57.3 | 79.2 | 77.8 | 67.1 | 52.6 | 126.5 | 76.8 $\pm$ 26.6 |
| 150' | 50.1 | 63.8 | 61.1 | 58.2 | 46.0 | 109.4 | 64.8 $\pm$ 22.9 |
| 180' | 46.9 | 52.4 | 55.4 | 50.6 | 41.8 | 76.3 | 53.9 $\pm$ 11.9 |
| 240' | 39.5 | 46.3 | 47.2 | 41.6 | 30.0 | 62.0 | 44.4 $\pm$ 10.6 |
| 360' | 29.3 | 36.4 | 35.5 | 28.6 | 23.7 | 41.6 | 32.5 $\pm$ 6.5 |

Abb. 16



V. DISKUSSION

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigen unter den Bedingungen einer kontrollierten klinisch-pharmakologischen Studie die hohe prolaktinsenkende Wirksamkeit und gute Verträglichkeit von Lisurid. Bei der 14-tägigen Verabreichung von nur 3 x 0.1 mg Lisurid/die läßt sich eine eindeutige Hemmung des durch Sulpirid ausgelösten Prolaktinanstiegs durch 0.1 mg Lisurid erreichen, während die gleiche Dosierung bei einmaliger Gabe im Vergleich zu Placebo unwirksam ist. Auch diese nach wiederholter Gabe verstärkte prolaktinsenkende Wirkung ist ebenso dosisabhängig, wie dies für die akute Anwendung von Lisurid beschrieben wurde (Horowski et al., 1978; Delitala et al., 1979); dies zeigt sich darin, daß eine 14-tägige Vorbehandlung mit 3 x 0.025 mg Lisurid/die unwirksam war, obwohl hier am 15. Prüftag sogar nicht 0.025 mg, sondern die in der höheren Dosisgruppe stark wirksame Einzeldosis von 0.1 mg Lisurid gegeben wurde. Die mittlere Dosierung von 0.05 mg Lisurid 3 x täglich, die dann auch am 15. Tag gegeben wurde, zeigte einen Effekt, der etwa in der Mitte zwischen dem der niederen und dem der hohen Dosierung lag. Diese mittlere Dosierung entspricht in der prolaktinsenkenden Wirkung sehr weitgehend der Dosierung von 3 x 2.0 mg Dihydroergotoxin, so daß hier, soweit dopaminerge und prolaktinsenkende Wirkungen getroffen sind, von einer Wirkungsäquivalenz von 0.05 mg Lisurid und 2.0 mg Dihydroergotoxin gesprochen werden kann. Lisurid ist also in dieser Beziehung ca. 40 mal wirksamer als Dihydroergotoxin. Bei der nur geringen Prolaktinsenkung, die bei dieser Dosierung im Sulpirid-Test gefunden wurde, ist im übrigen zu berücksichtigen, daß die prolaktinsenkende Wirkung von Dihydroergotoxin - wie auch andere klinisch bedeutsamere Wirkungen dieser Substanz - nicht nur durch fortgesetzte Behandlung über Wochen, sondern noch mehr nach einer Behandlung über Monate deutlich werden (Lancranian, Basel, persönliche Mitteilung). Dies erklärt auch zumindest teilweise widersprüchliche Angaben in der Literatur. So wurde für Dihydroergocorin eine prolaktinsenkende Wirkung in der Ratte beschrieben, während nach Dihydroergocryptin und Dihydroergocristin ein Anstieg beobachtet wurde (Nasr et al., 1975).

An der Rattenhypophyse wurden spezifische Bindungsstellen für ^3H -Dihydroergocryptin gefunden, die für Dopaminrezeptoren spezifisch waren (Caron, 1978). In vitro übte Dihydroergocornin eine prolaktinhemmende Wirkung aus (Raymond et al., 1978), ebenso wie Dihydroergotoxin nach intraventikulärer Gabe bei der Ratte (Hofmann et al., 1979). Am Menschen wurde für Dihydroergocristin (5 mg p.o.) eine leichte Prolaktinsenkung beschrieben (Poli et al., 1979).

Dies bedeutet, daß die Ergebnisse dieser Studie nicht ausschließen, daß andere klinische Wirkungen von Dihydroergotoxin, z.B. bei seniler cerebrovaskulärer Insuffizienz, die erst nach einer längeren Behandlungsdauer als 14 Tage auftreten, mit einer dopaminergen Wirkung - wie sie hier als Prolaktinsenkung erscheint - korreliert oder sogar kausal verbunden sind. Das gleiche würde für die Anwendung von Lisurid in Dosierungen von 0.050 mg gelten und sogar für die Dosierung von 0.025 mg. Aus diesem Grund schließen die vorliegenden Ergebnisse nicht aus, daß auch die Migräne-prophylaktische Wirkung von Lisurid, für welche Dosierungen von 3×0.025 mg täglich verwendet werden, im Zusammenhang mit einem dopaminergen und prolaktinsenkenden Mechanismus dieser Substanz stehen (Herrmann et al., 1977; Somerville und Herrmann, 1976; Horowski, 1982).

Dies gilt insbesondere, da sich in den kontrollierten Doppelblindstudien mit Lisurid in der Migräneprophylaxe gezeigt hat, daß eine Wirkung erst nach 1 bis 3 Monaten Behandlung deutlich erkennbar wird; außerdem hat sich gezeigt, daß Migränepatienten nicht gegenüber physiologischen Reizen wie Licht und Geräuschen, sondern auch gegenüber Medikamenten empfindlicher reagieren können als Kontrollpersonen, die nicht an Migräne leiden (Sicuteri et al., 1978). Alternativ zu einem dopaminergen Wirkmechanismus von Lisurid in der Dosierung von 3×0.025 mg bei der Migräneprophylaxe besteht allerdings gleichberechtigt die Möglichkeit, daß diese Wirkung von Lisurid auf der gleichfalls äußerst hohen Affinität dieser Substanz für Serotonin-Rezeptoren beruht. Dies wäre in Übereinstimmung mit elektrophysiologischen Ergebnissen von Rogawski und Aghajanian (1979), die nach intra-

venöser Gabe von Lisurid in unterschiedlicher Dosierung zwar die für einen dopaminergen Effekt typischen Hemmwirkungen der Spontanentladungen isolierter Neurone der Substantia nigra fanden - sowie in noch höherer Dosierung Hinweise auf eine α -Rezeptorenblockade bei Ableitung im Locus caeruleus -, die aber bereits bei deutlich niedriger Dosierung eine Verlangsamung der Spontanentladungsfrequenz isolierter serotoninerger Neurone der Raphe dorsalis fanden.

Dies entspricht der Hypothese von Raskin und Appenzeller (1980), wonach praktisch alle bei Migräne wirksamen Pharmaka als gemeinsamen Wirkungsmechanismus eine Hemmung serotoninerger Neurone in der Raphe bewirken - ein Effekt, der im Falle von Lisurid aufgrund mikroiontophoretischer Ergebnisse der Aghajanian-Gruppe wie auch aufgrund biochemischer Ergebnisse (Pieri et al., 1977) als präferentielle Aktivierung serotoninerger Autorezeptoren interpretiert wurde.

Festzustellen als Ergebnis dieser Studie bleibt jedenfalls, daß hier nicht nur gezeigt werden konnte, daß sich die Wirksamkeit von Lisurid bei wiederholter Gabe verstärkt, sondern auch, daß bereits die orale Dosis von 0.1 mg 3 x täglich unter diesen Bedingungen eine klare prolaktinsenkende Wirkung hat, während nach 3 x 0.05 mg diese Wirkung nur angedeutet (wie bei Dihydroergotoxin, 3 x 2.0 mg/die) und bei 3 x 0.025 mg überhaupt kein Effekt erkennbar ist.

Die Verträglichkeit von Lisurid und Dihydroergotoxin in Beziehung auf subjektive und objektive Nebenwirkungen und Herz-Kreislaufparameter war gut. Mit Ausnahme der Kopfschmerzen nach Lisurid fanden sich keine relevanten Änderungen im Vergleich zu den Placebogruppen; auch die Kopfschmerzen könnten ein Zufallsbefund sein, doch spricht ihr Auftreten in zeitlicher Beziehung zur Lisurideinnahme, wie es auch nach höheren Dosierungen bzw. intravenöser Gabe beobachtet wurde (Dorow et al., 1980) für einen pharmakologischen Effekt von Lisurid.

Von Interesse ist, daß die kontrollierte Erfassung des Blutdrucks keine relevanten Änderungen ergab, da die Beteiligung zentraler

dopaminerger Mechanismen bzw. von peripheren präsynaptischen Dopaminrezeptoren im Sympathikusbereich diskutiert wird. Offenbar sind die angewandten Dosierungen von Lisurid nicht wirksam genug, um über derartige Mechanismen einen Abfall des arteriellen Blutdrucks auszulösen.

Die selektive Wirkung von Lisurid auf das dopaminerge System, welches die Prolaktinsekretion vom Hypophysenvorderlappen reguliert, zeigt sich für die vorliegende Studie auch aus den Ergebnissen der Untersuchung der anderen Hormone. Im Falle von Cortisol kam es zu keinen relevanten, auf die Behandlung zurückzuführenden Änderungen, was auch dafür spricht, daß die Wirkungen von Lisurid nicht als starker 'Streß' wirkten. Die zirkadiane Rhythmik war über den Untersuchungszeitraum hin nicht beeinträchtigt.

In gleicher Weise läßt die Untersuchung der Wachstumshormon-Plasmaspiegel keine definierte Wirkung von Lisurid erkennen. Die ist von Bedeutung, da nach höherer Einzeldosierung von Lisurid ein Anstieg von Wachstumshormon gefunden wurde (Delitala et al., 1979), ebenso wie nach intravenöser Gabe (Dorow et al., 1980). Auch dieser Effekt wird als Ausdruck interpretiert und es ist von Interesse, daß hier auch die über 14 Tage wiederholte Gabe von Lisurid nicht zu einem stärkeren Anstieg geführt hat. Dies zeigt erneut, daß sich unterschiedliche dopaminerge Effekte nach wiederholter Gabe unterschiedlich verhalten können: während die Prolaktinsenkung durch die chronische Gabe deutlich verstärkt wird, ist ein solcher Effekt im Fall des Wachstumshormon-Anstiegs nicht feststellbar. Dies deutet zugleich darauf hin, daß hier unterschiedliche Wirkmechanismen eine Rolle spielen - so wird heute angenommen, daß die prolaktinsenkende Wirkung von Dopaminagonisten auf einen Angriff direkt an der Prolaktinzelle beruhen, während der Anstieg des Wachstumshormons auf einem hypothalamischen dopaminergen Mechanismus beruht.

Im übrigen fällt bei der Untersuchung der Konzentration von Wachstumshormon die bekannte starke Streuung der einzelnen Meßwerte auf, die auf eine besondere Instabilität und Streß-

anfälligkeit der Sekretion dieses Hormons zurückgeführt werden kann. Hierfür spricht auch der allgemein beobachtete Anstieg 30 und 60 min nach der Injektion von Sulpirid, ein Effekt, der mit pharmakologischen Mechanismen z.Z. nicht erklärbar wäre.

VI ZUSAMMENFASSUNG

Zusammenfassend bestätigen die Ergebnisse der durchgeführten Untersuchungen unter kontrollierten Bedingungen die selektive Wirkung von Lisurid auf die Prolaktinsekretion, während andere Hormone unbeeinflusst sind. Weiterhin zeigt sich eine dosisabhängige Wirkungsverstärkung bei wiederholter Gabe von Lisurid. Das im Tierexperiment als Prolaktinsenker hochwirksame Dihydroergotoxin ist dagegen nach 14-tägiger Gabe an gesunden Probandinnen nur sehr wenig wirksam, wobei die Dosis von 3×2 mg Dihydroergotoxin in der Wirkung etwa 3×0.05 mg Lisurid entspricht. Die Verträglichkeit aller verwendeten Pharmaka und Dosierungen war gut.

VI. LITERATUR

Battaglia, G., Titeler, M. (1981)

Direct binding on ^3H -lisuride to adrenergic and
serotonergic receptors
Life Sci. 29: 909-916

Bohnet, H.G., Hanker, J.P., Horowski, R., Wickings, E.,
Schneider, H.P.G. (1979)

Suppression of prolactin secretion by lisuride
through-out the menstrual cycle and in
hyperprolactinaemic menstrual disorders
Acta Endocrinol. 92: 8-19

Breitkopf, M. (1981)

Unterschiede zwischen der einmaligen und mehrfachen
Anwendung von Lisurid bei Normoprolaktinämie und
physiologischer Hyperprolaktinämie post partum
Freie Universität Berlin, Inaugural Dissertation

Caron, M.G. (1978)

Dopaminergic receptors in the anterior pituitary gland,
correlation of dihydroergocryptine binding with the
dopaminergic control of prolactin release
J. Biol. Chem. 253: 2244-2253

Cozzi, R., Verde, G., Favales, F., Botalla, L., Rainer E.,
Horowski, R., Liuzzi, A., Chiodini, P.G., Spelta, B.,
Dallabonanza, D. (1981)

Efficacia del lisuride nel trattamento dell'acromegalia
e degli stati di iperprolattinemia patologica
J. Endocrinol. Invest. 4 (Suppl.1): 119-121

De Cecco, L., Foglio, G., Ragni, N., Rossato, P.,
Venturini, P.L. (1978)

The effect of lisuride hydrogen maleate in the
hyperprolactinemia-amenorrhorrhea syndrome. - Clinical
and hormonal responses

Delitala G., Stubb, W.A., Yeo, T., Jones, A., Thorner, M.D.,
Besser, G.M. (1979)

Action of dopamine receptor agonists and antagonists,
and a serotonin antagonist on prolactin release from
isolated rat pituitary cell columns
J. Endocrinol. 82, 2: 121 P

Delitala, G., Stubbs, W.A., Yeo, T., Jones, A., Besser, G.M.
(1979)

Inhibition of prolactin (PRL) secretion by lisuride
hydrogen maleate (LHM) in vitro, evidence for a
dopaminergic mechanism
Acta Endocrinol. (Kbh.), Suppl. 225: 397

Dorow, R., Gräf, K.-J., Nieuweboer, B., Horowski, R. (1980)

Intravenous lisuride: a new tool for testing
responsiveness to dopaminergic agonists and
neuroendocrine function
Acta Endocrinol. (Kbh.) 94, Suppl. 234: 9

Dorow, R., Breitkopf, M., Desaga, U., Ebeling, J.,
Zimmermann, R., Horowski, R. (1981)

Pharmacokinetics and clinical effects of lisuride
Acta Endocrinol. 97, Suppl. 243: 413

Fuxe, K., Fredholm, B.B., Ögren, S.-O., Agnati, L.F.,
Hökfelt, T., Gustafsson, J.-A. (1978)

Ergot drugs and central monoaminergic mechanisms: a
histochemical, biochemical and behavioral analysis
Federation Proc. 37, 8: 2181-2191

Gräf, K.-J., Esch, B., Horowski, R. (1976)

Central action of oestrogen and progesterone on the
release of prolactin in rats
In: Cellular and Molecular Bases of Neuroendocrine
Processes, E. Endröczy, ed., Akadémiai Kiadó,
Budapest, 197-204

- Gräf, K.-J., El Etreby, M.F.A., Horowski, R. (1976)
Mechanism of action of lisuride hydrogen maleate (LHM)
a new prolactin inhibitor
V. Int. Congress of Endocrinology, Hamburg: 27
- Gräf, K.-J., Neumann, F., Horowski, R. (1976)
Effect of the ergot derivative lisuride hydrogen
maleate on serum prolactin concentrations in female
rats
Endocrinology 98: 598-605
- Herrmann, W.M., Horowski, R., Dannehl, K., Kramer, U.,
Lurati, K. (1977)
Clinical effectiveness of lisuride hydrogen maleate: a
double blind trial versus methysergide
Headache 17, 2: 54-60
- Hoffmann, M., Tonon, G.C., Spano, .F., Trabucchi, M. (1979)
Mechanisms of dihydroergotoxine' effect on prolactin
release
J. Pharm. Pharmacol. 31: 42-44
- Horowski, R. (1982)
Pharmacological and clinical aspects of ergot
derivatives used in the prophylaxis and treatment of
migrain
In: Proceedings of an International Symposium on
Migraine at Kyoto, Rose, C. (ed.), Raven Press, in
press
- Horowski, R., Wendt, H., Gräf, K.-J. (1978)
Prolactin-lowering effect of low doses of lisuride in
man
Acta Endocrinol. 87: 234-240

- Horowski, R., Riedel, C., Gräf, K.-J., Hasan, S.H. (1979)
Prolactin-lowering effect of ergot derivatives in the
rat under different experimental conditions
Acta Endocrinol. (Kbh.), Suppl. 225: 159
- Horowski, R., Wachtel, H. (1979)
Pharmacological effects of lisuride in rodents mediated
by dopaminergic receptors: mechanism of action and
influence of chronic treatment with lisuride
In: *Dopaminergic Ergot Derivatives and Motor Function*,
K. Fuxe, D.B. Calne, eds., Pergamon Press, Oxford/New
York, 237-251
- Hümpel, M., Nieuweboer, B., Hasan, S.H., Wendt, H. (1981)
Radioimmunoassay of plasma lisuride in man following
intravenous and oral administration of lisuride
hydrogen maleate; effects on plasma prolactin level
Eur. J. Clin. Pharmacol. 20: 47-51
- Hwang, P., Guyda, H., Friesen, H. (1971)
A radioimmunoassay for human prolactin
Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) 68: 1902
- Kebabian, J.W., Calne, D.B. (1979)
Multiple receptors for dopamine
Nature 277: 93-96
- Kehr, W. (1977)
Effect of lisuride and other ergot derivatives on mono-
aminergic mechanisms in rat brain
Eur. J. Pharmacol. 41: 261-273
- Labhart, A. (1978)
Klinik der inneren Sekretion
Springer-Verlag, Berlin (3.Aufl.), 303-303

Laudahn, C. (1979)

Neuropharmakologische Beschreibung eines spezifischen Verhaltensmusters bei der weiblichen Ratte nach Behandlung mit Lisuridhydrogenmaleat
Freie Universität Berlin, Inaugural-Dissertation

MacLeod, R.M. (1977)

Influence of dopamine, serotonin, and their antagonists on prolactin secretion
Prog. reprod. Biol. 2: 54-68

MacLeod, R.M., Lehmyer, J.E. (1974)

Studies on the mechanism of the dopamine mediated inhibition of prolactin secretion
Endocrinology 94: 1077-1085

MacLeod, R.M., Robyn, C. (1977)

Mechanism of increased prolactin secretion by sulpiride
J. Endocrinol. 72: 273-277

MacLeod, R.M., Lehmyer, J.E. (1980)

Prolactin and growth hormone production as influenced by catecholamines and agents that affect brain catecholamines
Neuroendocrinology 6: 238: 294

Nasr, H., Pearson, O.H. (1975)

Inhibition of prolactin secretion by ergot alkaloids
Acta Endocrinol. 80: 429-443

Nokin, J., Vekemans, ., L'Hermite, M., Robyn, C. (1972)

Circadian periodicity of serum prolactin concentration in man
Brit. Med. J. 3: 561-562

- Parker, D.C., Rossman, L.G., Vanderlaan, E.F. (1973)
Sleep-related nyctohemeral and briefly episodic
variation in human plasma prolactin concentrations
J. Clin. Endocrinol. Metab. 36: 1119-1124
- Pieri, M., Schaffner, R., Häfely, W. (1977)
Central dopamine-receptor stimulation by LSD and
lisuride
Experientia 33, 6: 808
- Pieri, L., Keller, H.H., Burkard, W., Da Prada, M. (1978)
Effects of lisuride and LSD on cerebral monoamine
systems and hallucinosis
Nature 272: 278-280
- Poli, M., Caviezel, F., Girardi, A.M., Bosi, E.,
De Pasqua, A., Pozza, G. (1979)
Dihydroergocristine inhibits sulpiride-induced
prolactin secretion in man by a possible dopaminergic
mechanism
Acta Endocrinol. 91, Suppl.225: 164
- Raskin, N.H., Appenzeller, O. (1980)
Decentralization supersensitivity in headache and
central analgesia
Headache 19: 19-30
- Raymond, V., Beaulieu, M., Labrie, F., Boissier, J. (1978)
Potent antidopaminergic activity of estradiol at the
pituitary level on prolactin release
Science 200, 4346: 1173-1175
- Robyn, C., Delvoye, P., Nokin, J., Vekemans, M., Badawi, M.,
Perez-Lopez, F.R., L'Hermite, M. (1973)
Prolactin and humans reproduction
In: Human prolactin, Pasteels, J.L., Robyn, C. (eds.),
Excerpta Medica, Amsterdam, 167-188

Rogawski, M.A., Aghajanian, G.K. (1979)

Response of central monoaminergic neurons to lisuride:
comparison with LSD

Life Sci. 24, 24: 1289-1298

Schran, H.F., Bhuta, S.J. Schwarz, H.J., Thorner, M.O.
(1980)

The pharmacokinetics of bromocriptine in man
In: Ergot compounds and brain function: neuroendocrine
and neuropsychiatric aspects, Goldstein, M.,
Calned, D.B., Lieberman, A., Thorner, H.O. (eds.),
Raven Press, New York

Sicuteri, F., Fanciullacci, M., Michelacci, S. (1978)

Decentralization supersensitivity in headache and
central panalgesia

In: Research and Clinical Studies in Headache, Vol. 6
(Headache Today - an update by 21 experts), 19-33,
S.Karger, Basel

Snyder, S.H., Banerjêe, S.P., Hamamura, H.J., Greenberg, D.
(1974)

Drugs, neurotransmitters and schizophrenia
Science 184: 1243-1253

Somerville, B.W., Herrmann, W.M. (1976)

Migraine prophylaxis with lisuride - a double blind
study of lisuride versus placebo

Headache 16, 2: 85-86

Somerville, B.M., Herrmann, W.M. (1978)

Migraine prophylaxis with lisuride hydrogen maleate -
a double blind study of lisuride versus placebo

Headache 18: 75-79

Spano, P.F., Frattola, L., Govoni, S., Tonon, G.C.,
Trabucchi, M. (1979)

Dopaminergic ergot derivatives: selective agonists of a
new class of dopamine receptors

In: Dopaminergic Ergot Derivatives and Motor Function
Fuxe, K., Calne, D.B. (eds.), 159-171, Pergamon Press,
Oxford

Spano, P.F., Trabucchi, M., Corsini, G.U., Gessa, G.L.
(1979)

Sulpiride and other benzamides
Raven Press, New York

Thorner, M.O. (1977)

Clinical physiology and the significance and management
of hyperprolactinaemia
Academic Press, New York, 320

Verde, G., Chiodini, P.G., Liuzzi, A. (1979)

Bromocriptine and pituitary tumours
Lancet 2, 8142: 582

Wachtel, H., Zehleke, P., Schlangen, M. (1980)

Supersensitivity following the chronic administration
of the dopaminergic ergot derivative lisuride
hydrogenmaleate (LHM) to rats
Arch. Pharmacol. 311 (Suppl.), R 70, 277 (Abstract)

Williams, R.H. (1974)

Textbook of Endocrinology
W.B. Saunders Company, Philadelphia-London-Toronto,
240-241

Zikán, V., Semonsky, M. (1960)

Mutterkorn-Alkaloide XVI
Collect. Czech. Chem. Commun. 25, 1: 922

Zikán, V., Semonsky, M. (1968)

Mutterkorn-Alkaloide: 31. Mitt.: Ein Beitrag zur
Herstellung von

N-(D-6-Methyl-8-isoergolenyl)-N',N'-diäthylharnstoff
Pharmazie 23, 3: 147-148

An dieser Stelle danke ich

Herrn Prof. Dr. G. Laudahn für die freundliche Überlassung des Themas.

Gleichfalls danke ich Herrn Dr. R. Horowski für die jederzeit gewährte Unterstützung und Förderung bei der Durchführung und Abfassung dieser Arbeit, sowie

Frau C. Knittel und Frau R. Herrmann, die mir bei der Durchführung der labortechnischen Arbeiten eine große Hilfe waren.

Herrn H. Bender möchte ich Dank sagen für die Gestaltung und Ausführung des Schriftsatzes.

Allen Probanden gebührt besonderer Dank für die Bereitschaft zur Mitarbeit.

Lebenslauf

- 23.12.1943 Geboren in Oberhausen (Rhld.) als Sohn des Ingenieurs Otto Lüsse und seiner Ehefrau Irmgard geb. Pietrula
- 1950 - 1954 Besuch der Volksschule in Oberhausen
- 1954 - 1961 Besuch des Städtischen Gymnasiums in Oberhausen
- 1961 - 1964 Lehre als Stahlbauschlosser bei der Fa. Babcock & Wilcox in Oberhausen
- 1964 Übersiedlung nach Berlin
- 1964 - 1971 Tätigkeit als Facharbeiter
- 1972 - 1973 Besuch eines Abendgymnasiums zur Erlangung der Hochschulreife
- 10/1973 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Freien Universität in Berlin
- 28.05.1980 Medizinisches Staatsexamen an der FU Berlin
- 16.06.1980 Approbation als Arzt
- 07/1980 - 06/1981 Assistenzarzt auf der Chirurgischen Abteilung des Jüdischen Krankenhauses Berlin
- 07/1981 - 06/1983 Assistenzarzt auf der Inneren Abteilung des Krankenhauses der Berliner Vollzugsanstalten
- seit 07/1983 Betriebsarzt bei der Deutschen Bundespost in Hamburg

